

Intoxications aiguës les plus fréquentes

A. Villa, F. Baud, B. Megarbane, F. Lapostolle, R. Garnier, C. Bismuth

Les intoxications restent une cause majeure d'hospitalisation des sujets jeunes. Il faut noter que la moyenne d'âge du suicidant en France s'allonge progressivement et que, parallèlement, les intoxications, volontaires ou accidentelles, des personnes âgées augmentent constamment. L'opposition classique entre intoxication accidentelle et suicide est maintenant remplacée par des notions plus complexes mais aussi plus réalistes : suicide, surdose sans volonté de mort, interaction médicamenteuse, effets secondaires de médicaments et de substances récréatives, intoxication accidentelle, intoxications auto-ou hétéro-infligées. Nous n'en sommes qu'au début d'une nouvelle classification des circonstances des intoxications. Les données du service d'aide médicale d'urgence (SAMU) 93 montrent, d'une façon surprenante, et malgré tous les progrès de la pharmacologie et de l'industrie pharmaceutique en faveur de la mise sur le marché de produits plus actifs et moins toxiques, que le nombre d'intoxications graves ne diminue pas. Pour la première fois, le centre antipoison de Paris révèle les 100 médicaments en cause lors des intoxications les plus fréquentes. Ces données permettent d'affirmer que si les intoxications sont fréquentes, elles sont dues à une myriade de produits et que, en fait, de nombreuses intoxications appartiennent au domaine des maladies rares. L'approche médicale du patient intoxiqué doit rester clinique avec une primauté du traitement symptomatique. Les indications et les modalités de décontamination gastro-intestinale sont maintenant parfaitement et clairement définies. Les antidotes ont encore fait des progrès et certains d'entre eux doivent être considérés comme des médicaments de première ligne. Le rôle essentiel d'information des centres antipoison doit être souligné en raison de la recrudescence des principes actifs à l'origine d'intoxications et des interactions complexes tandis que des services de réanimation spécialisés dans la prise en charge des intoxications offrent une chance supplémentaire d'évolution favorable grâce à de nouveaux antidotes et à des techniques d'exception comme l'assistance circulatoire lors des intoxications par médicaments à effet stabilisateur de membrane, causes fréquentes d'intoxication.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Intoxications ; Épidémiologie ; Antidotes

Plan

■ Introduction	2	Conduite à tenir devant une fièvre maligne toxique	12
■ Conduite à tenir devant une intoxication	6	Conduite à tenir devant une rhabdomyolyse	12
Ingestion volontaire ou accidentelle d'un toxique avec examen clinique normal	6	■ Intoxications par les produits les plus fréquemment rencontrés	12
Présence de symptômes et prise de toxiques définis	7	Acide acétylsalicylique (Aspegic [®])	12
Patient symptomatique, étiologie toxique suspectée mais sans orientation initiale	8	Amisulpride (Solian [®])	13
■ Analyse toxicologique en urgence	8	Anticholinergiques antiparkinsoniens : trihexyphénidyle (Artane [®]), tropatépine (Lepticur [®])	13
Préoccupations diagnostiques	8	Antidépresseurs polycycliques : clomipramine (Anafranil [®]), dosulépine (Prothiaden [®]), amitriptyline (Laroxyl [®])	13
Préoccupations pronostiques	8	Antihistaminiques : doxylamine (Donormyl [®]), loratadine (Clarityne [®]), dexchlorphéniramine (dans Celestamine [®]), cétirizine (Zyrtec [®])	14
Préoccupations thérapeutiques	9	Anti-inflammatoire non stéroïdiens	14
■ Conduite à tenir en fonction du tableau clinique initial	9	Benfluorex (Mediator [®])	14
Conduite à tenir devant un coma présumé toxique	9	Benzodiazépines	14
Conduite à tenir devant un coma présumé toxique avec collapsus cardiovasculaire	9	β-lactamines : amoxicilline-acide clavulanique : cefpodoxime (Orelox [®])	16
Conduite à tenir devant un coma avec acidose métabolique	10	Buprénorphine haut dosage (Subutex [®])	16
Conduite à tenir devant des convulsions toxiques	11	Bupropion (Zyban [®])	16
Conduite à tenir devant une encéphalopathie myoclonique	11	Carbamazépine (Tégréto [®])	16
		Chlore et dérivés (vapeurs)	16

Chloroquine (Nivaquine [®] , Savarine [®])	17
Clobutinol	17
Codéine (Codéine [®] , Codoliprane [®] , Néo-Codion [®])	17
Corticoïdes : prednisolone (Solupred [®]), prednisone (Cortancy [®]), bétaméthasone plus dexchlorpheniramine (Célestamine [®])	18
Dakin [®]	18
Dextropropoxyphène (Di-Antalvic [®] , Propofan [®])	18
Dihydroergotamine (Seglor [®])	18
Disulfiram (Espéral [®])	18
Dompéridone (Motilium [®] , Peridys [®])	18
Eau de Javel	19
Ecstasy	19
Effet stabilisant de membrane et flécaïne	19
Éthanol	20
Etifoxine (Stresam [®])	21
Fluindione (Previscan [®])	21
Fumées d'incendie	21
Hormones thyroïdiennes (Levothyrox [®])	21
Hydroxyzine (Atarax [®])	22
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : paroxétine (Deroxat [®]), citalopram (Séropram [®]), fluoxétine (Prozac [®]), sertraline (Zoloft [®]), venlafaxine (Effexor [®])	22
Lithium (Teralithe [®])	22
Méprobamate (Mépronizine [®] , Equanil [®])	23
Méthadone	23
Métoclopramide (Primpéran [®])	23
Métopimazine (Vogalène [®])	23
Métronidazole	23
Miansérine (Athymil [®])	24
Misoprostol (Cytotec [®])	24
Monoxyde de carbone	24
Nimésulide (Nexen [®])	25
Noramidopyrine (Viscéralgine [®] forte)	25
Ofloxacine (Oflocet [®])	25
Olanzapine (Zyprexa [®])	25
Oméprazole (Mopral [®])	25
Paracétamol (Di-Antalvic [®] , Doliprane [®] , Propofan [®] , Dafalgan [®] , Efferalgan-codéiné [®] , Codoliprane [®])	25
Phénobarbital (Gardénal [®])	26
Phénothiazines : cyamémazine (Tercian [®]), acéprométazine, acépromazine (Noctran [®] , Mépronizine [®]), lévomépromazine (Nozinan [®]), alimémazine (Théralène [®])	26
Phloroglucinol (Spasfon [®])	27
Produits pour la lessive	27
Produits pour la vaisselle	27
Propranolol (Avlocardyl [®])	27
Pseudoéphédrine (Actifed [®] , Rhinadvil [®])	28
Pyrèthre, pyrèthrine et pyrèthrinoides	28
Risperidone (Risperdal [®])	28
Roxithromycine (Rulid [®])	28
Spiramycine (Birodogyl [®])	28
Sulbutiamine (Arcalion [®])	28
Thiocolchicoside (Miorel [®])	28
Tianeptine (Stablon [®])	29
Tiemonium (Viscéralgine [®] forte)	29
Tramadol	29
Valproate, valpromide (Dépakine [®] , Dépamide [®])	29
White Spirit (ingestion)	29

■ Introduction

Les intoxications sont devenues la première cause d'admission à l'hôpital des sujets de moins de 30 ans dans les pays développés et la deuxième cause de mort brutale dans les pays en voie de développement. Malheureusement, il n'existe pas de statistique nationale récente sur les intoxications. Une étude des centres antipoison français réalisée en 1996 portant sur près de 200 000 appels a montré que 45 % des appels concernaient des intoxications accidentelles et domestiques de l'enfant et 26 % des intoxications volontaires de l'adulte. Plusieurs études ont complété ces données. Selon une enquête périodique de morbidité hospitalière réalisée en 1993 par le ministère de la Santé, l'incidence annuelle des intoxications serait de l'ordre de

175 000 cas/an dont 151 000 résulteraient d'une prise médicamenteuse. Parmi ces derniers, 131 000 cas étaient en rapport avec une tentative de suicide [1]. Dans l'interprétation de ces données, il existe un problème lié au fait que la distinction entre exposition (exposition asymptomatique) et intoxication (exposition symptomatique) n'est pas faite, à la différence des pays anglo-saxons. Cette absence de distinction gêne considérablement l'évaluation globale du problème des intoxications fréquentes. Le taux d'hospitalisations chez les plus de 15 ans, qui permet d'évaluer un peu la morbidité induite, serait de 330 pour 100 000 habitants [1]. Il y aurait 13 fois plus de tentatives de suicide que de suicides avérés. L'intoxication était volontaire dans 26 % des cas, accidentelle et domestique dans 55 % des cas, accidentelle et professionnelle dans 2,8 % des cas. Selon les produits concernés, les médicaments et produits à usage pharmaceutique étaient impliqués dans 53 % des cas, les produits ménagers dans 15 % des cas, les produits industriels dans 6,7 % des cas, les produits agricoles dans 3,3 % des cas, les cosmétiques dans 2,7 % des cas, les gaz toxiques dans 1,9 % des cas et les stupéfiants dans 1,4 % des cas. La mortalité globale dans l'étude des centres antipoison était de 0,27 % [1]. Ces études permettent de conclure à une augmentation des tentatives de suicide mais avec une diminution de la gravité somatique des intoxications médicamenteuses [1].

L'accessibilité aux médicaments varie au cours du temps. L'analyse des principes actifs contenus dans les 100 médicaments les plus prescrits et remboursés en France en 2003 (Tableau 1) retrouve des grandes classes pharmacologiques connues pour leur toxicité, sans cependant refléter le quotidien vécu par les urgentistes qui montre que des produits manifestement à prescription plus limitée peuvent être une cause importante de consultation auprès des centres antipoison (Tableau 2). Un travail récent sur les intoxications médicamenteuses, réalisé par le SAMU 93 en Seine-Saint-Denis, a montré une augmentation de la fréquence des intoxications ayant nécessité son intervention. Celles-ci sont passées de 476 sur la période de 1994-1995 à 617 sur celle de 1999-2000. Le nombre de transports médicalisés est passé de 267 en 1994-1995 à 375 en 1999-2000 alors même que le nombre d'habitants du 93 restait stable durant cette période de temps [2].

Les diverses classes médicamenteuses en cause dans les intoxications évoluent du fait de changements de prescriptions et de nouvelles molécules mises sur le marché. Le Tableau 3 montre les motifs d'appel par classes médicamenteuses au SAMU 93 et révèle des tendances qui n'ont jamais été rapportées. Ainsi, durant les périodes de temps définies, le nombre d'interventions pour intoxication par psychotropes est passé de 505 à 691 (soit une croissance de 37 % environ), pour les intoxications par cardiotropes, ce nombre a également augmenté de 19 à 40 cas (soit une augmentation de 110 %) [2]. De même, en réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Fernand Widal puis Lariboisière, nous avons constaté, sur deux périodes séparées par 20 ans, une modification des produits à l'origine d'intoxication, ainsi que des causes de mortalité ; plus surprenant est l'augmentation de celle-ci dans certaines classes toxiques et notamment les cardiotropes (Tableau 4).

L'évolution de la mortalité des intoxications médicamenteuses dans les pays développés reste difficile à cerner. La surveillance mise en place au niveau de l'INSERM montre qu'entre 1980 et 1994-1995, les barbituriques étaient à l'origine 31 % des décès en 1980. Cette proportion a été réduite à moins de 4 % en 1994-1995 [3]. De 1993 à 2002, en Angleterre et Pays-de-Galles, le taux de mortalité standardisé par intoxication médicamenteuse est passé de 9 à 7 par million d'habitants [4], mais, dans le même temps, aux États-Unis, dans l'État de l'Utah, il a été relevé une augmentation d'un facteur 5 du nombre des morts toxiques passant de 79 en 1991 à 391 en 2003 [5]. L'augmentation de mortalité était majoritairement le fait des médicaments légalement prescrits. La mortalité des intoxications médicamenteuses en France reste un problème pour lequel on dispose de données, mais dont l'exactitude n'est pas certaine. Il y aurait plus de 2 000 décès par intoxication médicamenteuse chaque année en France [1].

Tableau 1.Principes actifs des 100 médicaments ^a les plus prescrits et remboursés en France en 2003 (Source CNAM).

1	Paracétamol
2	Dextropropoxyphène
3	Zolpidem
4	Caféine
5	Lévothyroxine
6	Acide acétylsalicylique
7	Phloroglucinol + triméthylphloroglucinol (Spasfon [®])
8	Paroxétine
9	Fraction flavonoïque purifiée micronisée (Daflon [®])
10	Oméprazole
11	Ibuprofène
12	Lactate de magnésium + pyridoxine (Magné B6 [®])
13	Cétirizine
14	Atorvastatine
15	Dompéridone
16	Chlorhexidine (topique) + pétracaine (topique)
17	Émulsion buvable de renutrition
18	Lorazépam
19	Metformine
20	Buprénorphine
21	Pépins de raisin, extrait purifié standardisé en oligomères procyanidoliques
22	Codéine
23	Céfpodoxime
24	Diclofénac
25	Ginkgo biloba + troxérutine
26	Heptaminol
27	Opium
28	Insaponifiables d'huile d'avocat + insaponifiables d'huile de soja
29	Alginat de sodium + bicarbonate de sodium
30	Macrogol
31	Acétylcystéine (N-acétylcystéine) + tuaminoheptane + benzalkonium
32	Carbocystéine
33	Bromazépam
34	L-cystine
35	Benfluorex
36	Alvérine + siméticone (topiques intestinaux)
37	Zopiclone
38	Loratadine
39	Amlodipine
40	Alprazolam
41	Alpha-amylase
42	Nomégestrol
43	Dydrogestérone
44	Méthadone
45	Pravastatine
46	Kétoprofène
47	Fénofibrate
48	Simvastatine
49	Salbutamol
50	Aubépine + valériane
51	Bétaméthasone
52	Cétylpyridinium + lysozyme
53	Trimétazidine
54	Venlafaxine
55	Vitamine C
56	Trimébutine
57	Furosémide
58	Prednisolone
59	Ramipril
60	Buflo Médil
61	Prednisone
62	Fluoxétine
63	Mélilot + Rutoside
64	Ibuprofène
65	Saccharomyces boulardii lyophilisé

Tableau 1.(Suite) Principes actifs des 100 médicaments ^a les plus prescrits et remboursés en France en 2003 (Source CNAM).

66	Oxoméazine
67	Oxazépam
68	Fenspiride
69	Pravastatine
70	Troxérutine
71	Naphazoline
72	Amoxicilline + acide clavulanique
73	Chlormadinone
74	Hélicidine
75	Gliclazide
76	Clopidogrel
77	Tixocortol (topique)
78	Acide valproïque
79	Fluidione
80	Potassium chlorure
81	Povidone
82	Hydroxyzine
83	Quinine + thiamine
84	Clofoctol
85	Aluminium
86	Acide fusidique
87	Amoxicilline
88	Diosmectite (un silicate double d'aluminium et de magnésium d'action locale)
89	Clorazéate dipotassique
90	Desloratadine

^a Le nombre de principes actifs est inférieur à 100 car plusieurs médicaments peuvent contenir le même principe actif.

Les intoxications sont une cause fréquente de consultation en urgence. Ainsi au Royaume-Uni, environ 15 à 20 % de la charge de travail des unités médicales et 10 % de la charge de travail des services d'urgence sont dues à des intoxications volontaires [6]. Les intoxications aiguës s'observent aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Chez l'enfant, elles sont presque toujours accidentelles. Le plus souvent, les victimes sont de jeunes enfants, surtout dans la tranche d'âge de 1 à 3 ans, période d'acquisition de la marche où le port des objets à la bouche représente un mode privilégié d'investigation. Les données du centre antipoison de Paris pour l'année 2004 montrent que plus de la moitié des appels téléphoniques concernent des enfants de moins de 10 ans (51 %) avec un pic d'appel (40 %) pour les enfants de 1 à 4 ans. Avant l'âge de 10 ans, les intoxiqués sont majoritairement des garçons (54,4 %) car ils sont probablement plus « explorateurs » que les filles de la même tranche d'âge. Tout ce qui se trouve à la portée des enfants peut être responsable d'intoxication, d'où l'importance de la prise de conscience par les parents de la toxicité aussi bien des médicaments que de nombreux produits ménagers. Cette prise de conscience doit se traduire par des précautions de manipulation et de rangement notamment des produits ménagers et des médicaments qui devraient être stockés en hauteur, si possible dans des lieux de rangement fermés à clé. La moitié des intoxications médicamenteuses surviennent quand des médicaments sont laissés à portée de main des enfants, notamment quelques instants avant la prise, ce qui peut se produire lors d'une visite chez une personne malade. Des psychotropes et notamment des benzodiazépines sont souvent ingérés. La banalisation de l'usage des stupéfiants et l'usage à grande échelle des traitements de substitution de la toxicomanie à l'héroïne ont fait apparaître des intoxications par le cannabis, la méthadone et la buprénorphine chez l'enfant. Il ne faut pas non plus oublier le risque du verre d'alcool à moitié plein laissé accessible. Le risque est plus important quand il résulte de l'exposition aux cardiotropes ou au paracétamol. L'enfant est aussi exposé aux produits ménagers et notamment aux caustiques et aux solvants organiques contenus dans de très nombreuses spécialités.

Tableau 2.

Principes actifs des 100 médicaments ^a les plus souvent à l'origine d'une intoxication aiguë. Données du Centre antipoison de Paris pour l'année 2003.

	Nom de marque	DCI	Nombre d'expositions à un médicament
1	Lexomil [®]	Bromazépam	331
2	Xanax [®]	Alprazolam	165
3	Stilnox [®]	Zolpidem	122
4	Tranxene [®]	Clorzépatate dipotassique	93
5	Di-Antalvic [®]	Paracétamol, dextropropoxyphène	85
6	Imovane [®]	Zopiclone	80
7	Deroxat [®]	Paroxétine	77
8	Tercian [®]	Cyamémazine	76
9	Doliprane [®]	Paracétamol	74
10	Rivotril [®]	Clonazépam	56
11	Atarax [®]	Hydroxyzine	54
12	Donormyl [®]	Doxylamine	53
13	Seropram [®]	Citalopram	47
14	Meprozine [®]	Méprobamate, acéprométazine	43
15	Prozac [®]	Fluoxétine	40
16	Valium [®]	Diazépam	37
17	Zoloft [®]	Sertraline	37
18	Effexor [®]	Ventafaxine	32
19	Noctran [®]	Clorzépatate, dipotassique, acépromazine, acéprométazine	32
20	Temesta [®]	Lorazépam	31
21	Lysanxia [®]	Prazépam	28
22	Propofan [®]	Paracétamol, caféine, dextropropoxyphène	26
23	Risperdal [®]	Rispéridone	26
24	Seresta [®]	Oxazépam	26
25	Theralene [®]	Alimémazine	26
26	Advil [®]	Ibuprofène	25
27	Dafalgan [®]	Paracétamol	23
28	Noctamide [®]	Lormétazépam	23
29	Zyprexa [®]	Olanzapine	22
30	Myolastan [®]	Tétrazépam	21
31	Tegretol [®]	Carbamazépine	20
32	Aspegic [®]	Acétylsalicylate de DL-lysine	18
33	Spasfon [®]	Phloroglucinol, triméthylphloroglucinol	18
34	Solian [®]	Amisulpride	17
35	Anafranil [®]	Clomipramine	16
36	Motilium [®]	Dompéridone	15
37	Nureflex [®]	Ibuprofène	15
38	Nurofen [®]	Ibuprofène	15
39	Depakine [®]	Acide valproïque sel de sodium	14
40	Havlane [®]	Loprazolam	14
41	Depamide [®]	Valpromide	13
42	Equanil [®]	Méprobamate	13
43	Nordaz [®]	Nordazépam	13
44	Solupred [®]	Prednisolone	13
45	Stresam [®]	Etifoxine	13
46	Voltarene [®]	Diclofénac	13
47	Zyrtec [®]	Cétirizine	13
48	Stablon [®]	Tianeptine	12
49	Subutex [®]	Buprénorphine	12
50	Teralithe [®]	Lithium	11
51	Efferalgan codéiné [®]	Paracétamol, codéine	10
52	Ibuprofene [®]	Ibuprofène	10
53	Urbanyl [®]	Clobazam	10
54	Amoxicilline-acide clavulanique [®]	Amoxicilline-acide clavulanique	9

Tableau 2.

(Suite) Principes actifs des 100 médicaments ^a les plus souvent à l'origine d'une intoxication aiguë. Données du Centre antipoison de Paris pour l'année 2003.

	Nom de marque	DCI	Nombre d'expositions à un médicament
55	Avlocardyl [®]	Propranolol	9
56	Dialgirex [®]	Dextropropoxyphène, paracétamol	9
57	Codoliprane [®]	Paracétamol, codéine	8
58	Esperal [®]	Disulfirame	8
59	Nifluril [®]	Acide niflumique	8
60	Orelox [®]	Cefpodoxime	8
61	Prothiaden [®]	Dosulépine	8
62	Rohypnol [®]	Flunitrazépam	8
63	Surgam [®]	Acide tiaprofénique	8
64	Zyban [®]	Bupropion	8
65	Athymil [®]	Miansérine	7
66	Lamaline [®]	Paracétamol, opium, caféine	7
67	Mediator [®]	Benfluorex	7
68	Miorel [®]	Thiocolchicoside	7
69	Mogadon [®]	Nitrazépam	7
70	Panos [®]	Tétrazépam	7
71	Rhinadvil [®]	Ibuprofène, pseudoéphédrine	7
72	Victan [®]	Loflazépate d'éthyle	7
73	Biprofenid [®]	Kétoprofène	6
74	Cortancyl [®]	Prednisone	6
75	Ercefuryl [®]	Nifuroxazide	6
76	Lepticur [®]	Tropatépine	6
77	Librax [®]	Clidinium bromure, chlordiazépoxide	6
78	Mopral [®]	Oméprazole	6
79	Néo-Codion [®]	Codéine	6
80	Nivaquine [®]	Chloroquine	6
81	Primperan [®]	Métoclopramide	6
82	Viscéralgine Forte [®]	Tiémonium	6
83	Vogalene [®]	Métopimazine	6
84	Antadys [®]	Flurbiprofène	5
85	Apranax [®]	Naproxène	5
86	Célestamine [®]	Bétaméthasone, dexchlorphéniramine	5
87	Clarityne [®]	Loratadine	5
88	Cytotec [®]	Misoprostol	5
89	Gardénal [®]	Phénobarbital	5
90	Laroxyl [®]	Amitriptyline	5
91	Nozinan [®]	Lévomépromazine	5
92	Previscan [®]	Fluindione	5
93	Profenid [®]	Kétoprofène	5
94	Rulid [®]	Roxithromycine	5
95	Seglor [®]	Dihydroergotamine	5
96	Upfen [®]	Ibuprofène	5
97	Actifed [®]	Paracétamol, pseudoéphédrine, diphénhydramine	4
98	Aerius [®]	Desloratadine	4
99	Arcalion [®]	Sulbutiamine	4
100	Artane [®]	Trihexyphénidyle	4
101	Bétadine [®]	Povidone iodée	4
102	Birodogyl [®]	Spiramycine, métronidazole	4
103	Dakin [®]	Hypochlorite de sodium	4
104	Flécaïne [®]	Flécaïnide	4
105	Ixprim [®]	Paracétamol, tramadol	4
106	Nexen [®]	Nimésulide	4
107	Oflocet [®]	Ofloxacin	4
108	Peridys [®]	Dompéridone	4

^a En raison des *ex aequo*, le nombre de principes actifs dépasse 100.

Tableau 2.

(Suite) Principes actifs des 100 médicaments ^a les plus souvent à l'origine d'une intoxication aiguë. Données du Centre antipoison de Paris pour l'année 2003.

	Nom de marque	DCI	Nombre d'exposition à un médicament
109	Prontalgine [®]	Paracétamol, caféine, codéine	4
110	Savarine [®]	Proguanil, chloroquine	4
111	Silomat [®]	Clobutinol	4
112	Skenan [®]	Sulfate de morphine	4
113	Veratran [®]	Clotiazépam	4
114	Vioxx [®]	Rofecoxib	4
Total des dossiers			44 047

^a En raison des *ex aequo*, le nombre de principes actifs dépasse 100.

Tableau 3.

Évolution du nombre d'intoxications (par classes) prises en charge par le Samu 93 entre 1994-1995 et 1999-2000.

	Entre 1994 et 1995	Entre 1999 et 2000
<i>Psychotropes</i>		
Antidépresseurs polycycliques	86	71
Antidépresseur non polycycliques ^a	64	96
Benzodiazépines	220	296
Anxiolytique hypnotique	72	117
Barbiturique	12	14
Neuroleptique	51	97
<i>Cardiotropes</i>		
Cardiotropes	19	40
β-bloquants	12	23
Inhibiteurs calciques	3	6
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	2	4
Digoxine	0	2
<i>Autres intoxications</i>		
Alcool	115	133
Antiépileptique	25	15
Paracétamol	18	29
Chloroquine	3	5
Domestique	9	21
Fumées	128	105
Polymédicaments	85	110

^a Dans cette classe sont regroupés les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), etc.

Chez l'adolescent et l'adulte, les intoxications résultent, dans l'immense majorité des cas, d'un geste suicidaire. D'après les données du centre antipoison de Paris pour l'année 2004 c'est entre 15 et 40 ans que les intoxications volontaires à but suicidaire sont le plus souvent perpétrées (Tableau 5). Ces intoxications, le plus souvent polymédicamenteuses, ont une nette prédominance féminine.

Alors que 4 000 000 de salariés du régime général sont exposés à des agents chimiques, les intoxications professionnelles sont rares. Cette rareté doit être comprise comme le fruit d'une grande vigilance lors de la manipulation de produits hautement toxiques. Les intoxications accidentelles par produits domestiques ou agricoles s'observent aussi chez l'adulte. L'intoxication résulte généralement d'un déconditionnement de produits commerciaux. On doit constamment insister sur les dangers de ces déconditionnements car les produits en cause sont souvent extrêmement toxiques.

Il existe actuellement environ 400 000 molécules naturelles et synthétiques, dont environ 4 000 viennent au contact des hommes, mais seul un nombre restreint de principes actifs est

Tableau 4.

Évolution des intoxications aiguës par cardiotropes hospitalisées en réanimation toxicologique. Étude faite entre 1984-1985 et 2004-2005 et portant chacune sur 1 000 intoxications consécutives.

Toxiques	1985		2005	
	Hôpital Fernand Widal	Hôpital Lariboisière	Hôpital Fernand Widal	Hôpital Lariboisière
	Fréquence (%)	Décès (%)	Fréquence (%)	Décès (%)
Antidépresseurs polycycliques	10	1	15,5	3,8
Antidépresseurs non polycycliques			23,3	3
Méprobamate	7	1,2	1,2	0
Digitaline	1,6	13	2,2	4,5
Quinidine	1,6	0	0,1	0
Chloroquine	1,1	10	5,1	13,7
Ajmaline	1	10	0	0
β-bloquants	0,8	0	8	7,5
Anticholinergiques	0,6	0	0,3	0
Clonidine	0,4	0	0	0
Disopyramide	0,4	0	0	0
Colchicine	2	5	0,8	12,5
Trichloréthylène	1,7	9	0,2	0
Cyanures	0,2	0	0,1	0
Organophosphorés	0,2	50	0,2	0
Oxyde de carbone	2	5	1,2	8
Rilménidine	0,4	0	0,5	0,2

Le tableau montre bien que les psychotropes à effet cardiaque, fréquents, ont une mortalité faible (comme tous les toxiques de cette lignée, grâce à la ventilation assistée) contrairement aux cardiotropes exclusifs, plus rares, mais plus dangereux.

Tableau 5.

Données du Centre antipoison de Paris pour l'année 2004.

	10-19 ans	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans
Tentatives de suicide	456	476	406	304	210
Surdosages volontaires ^a	120	96	84	72	35
Nombre total d'appels	2 088	2 694	2 981	2 443	2 080

^a Patients ayant ingéré plus que la dose maximale et appelant ensuite pour s'enquérir des dangers.

fréquemment retrouvé au cours des intoxications. L'individualisation de ces causes fréquentes est utile pour des raisons diagnostiques et thérapeutiques :

- diagnostiques afin de ne pas s'orienter inutilement vers des causes rares et peu probables ;
- thérapeutiques, car les progrès rendent les traitements de plus en plus efficaces à condition que le délai de prescription soit le plus court possible.

Cependant, les causes des intoxications les plus fréquentes évoluent qu'il s'agit des médicaments, des produits domestiques ou phytosanitaires. Ces évolutions seront détaillées pour chaque classe toxique. Cet argument de fréquence influence les diagnostics évoqués de première intention en urgence et les traitements entrepris.

Devant toute intoxication, il faut :

- d'abord rechercher les signes témoignant de l'existence d'une défaillance vitale. Cet examen initial permet de poser les indications thérapeutiques d'urgence ;
- parallèlement préciser le tableau clinique et biologique de l'intoxication et le délai entre l'exposition et l'examen afin de déterminer :
 - les causes les plus probables ;
 - ainsi que le moment, précoce ou tardif, où se situe le patient dans l'évolution de l'intoxication suspectée ;

- enfin porter les indications thérapeutiques. Les traitements en toxicologie associent, à des degrés divers, trois composantes fondamentales :
 - le traitement symptomatique qui est salvateur à lui seul dans un grand nombre d'intoxications ;
 - la décontamination qui est le plus souvent digestive mais qui peut être aussi cutanée ou oculaire ;
 - les traitements spécifiques (antidotes et chélateurs) pour un petit nombre d'intoxications. Certaines sont cependant fréquemment rencontrées. L'efficacité remarquable et leur relative innocuité expliquent que certains antidotes représentent maintenant un traitement de « première ligne » de certaines intoxications.

Le pronostic d'une intoxication dépend :

- du produit en cause ;
- de la dose très souvent ;
- du délai de découverte et d'admission dans un centre spécialisé, d'autant qu'il s'agit d'une intoxication peu fréquente ;
- de la survenue de complications ;
- ainsi que du terrain sur lequel l'intoxication survient.

La mortalité actuelle dans le service de réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Lariboisière est de l'ordre de 3,5 %. Cette mortalité, globalement faible, varie de façon considérable allant de 1 % pour les psychotropes non compliqués à 80 % pour le paraquat.

L'appel au centre antipoison représente une source d'information sur la nature des principes actifs toxiques, les aspects diagnostique, pronostique et thérapeutique. Cet appel, qui est enregistré, permet la constitution de banques de données de la toxicité de tous les nouveaux produits qu'il s'agisse de médicaments, de produits domestiques, agricoles ou industriels.

Au sein des circonstances de survenue des intoxications, la prédominance de l'étiologie suicidaire impose que tout patient admis pour intoxication volontaire bénéficie d'un ou de plusieurs entretiens psychiatriques. Il importe de savoir qu'il n'existe pas de parallélisme entre la volonté de mourir et les produits utilisés. C'est ainsi que, dans notre expérience, nous avons vu des suicides de grands mélancoliques avec du diazépam ou de l'eau de Javel diluée et, qu'à l'inverse, une simple dispute peut se terminer par un décès lorsqu'un produit tel que le paraquat est ingéré. L'apparente banalité de nombreuses intoxications ne doit pas faire oublier que la mortalité à 5 ans du suicidant admis en réanimation a été estimée à 30 % au Danemark.

■ Conduite à tenir devant une intoxication

Lorsque l'on est confronté à une suspicion d'intoxication, la première étape consiste à définir le cadre sémiologique au sein duquel se situe le problème. Ces cadres, au nombre de trois, posent des problèmes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques différents.

Ingestion volontaire ou accidentelle d'un toxique avec examen clinique normal

Il s'agit, par exemple, du cas d'un enfant retrouvé assis au milieu de boîtes de médicaments ou d'un adulte prenant devant témoins un produit et qui est amené immédiatement aux urgences.

En urgence, la certitude de l'intoxication n'est pas nécessaire, la seule suspicion d'intoxication suffit au raisonnement. Le raisonnement toxicologique en urgence s'effectue sur quelques critères simples à savoir :

- la nature des produits ;
- la dose ;
- le délai depuis l'ingestion.

Toutefois, avant de se pencher sur le raisonnement toxicologique, *il faut avoir examiné le patient*. Un examen clinique normal en toxicologie d'urgence signifie que le patient est non seulement conscient mais aussi cohérent dans ses propos, qu'il

bouge les quatre membres. La fréquence et l'auscultation pulmonaire sont normales. Il n'y a pas de cyanose. Le pouls, la tension sont normaux, il n'y a pas de marbrure. Il n'y a pas de point d'appel abdominal. La température est normale. L'électrocardiogramme (ECG), réalisé immédiatement, est normal.

Nature des principes actifs ingérés

La nature des principes actifs ingérés est souvent connue chez le patient adulte conscient. Le raisonnement doit toujours se faire en termes de principes actifs ingérés, facilement identifiés grâce aux dictionnaires des médicaments. Si la composition du médicament n'est pas identifiée (médicament retiré du marché ou, au contraire, nouveau), l'appel au centre antipoison résoudra ce problème. Il existe un piège classique pour les médicaments qui tient au fait que le patient ingère des spécialités et que chaque spécialité peut contenir plusieurs principes actifs toxiques. L'association de principes actifs pose le problème soit de l'addition soit de la diversification des effets toxiques. Pour les produits cosmétiques, ménagers, agricoles et industriels, la composition peut varier dans le temps. L'appel au centre antipoison (Tableau 6) permet d'obtenir des informations sur la ou les classes chimiques présentes dans la/les préparations en cause, ainsi qu'un appui médical toxicologique.

Dose ingérée

La dose est définie pour chaque principe actif, en termes de dose maximale possible que le patient aurait pu ingérer. Le problème est de définir le risque maximal que court le patient. Cette dose doit être rapportée au poids du patient, cela est absolument impératif pour les enfants. Cela est aussi vrai chez l'adulte où l'éventail de poids peut aller de 40 kg à plus de 100 kg. Ainsi, 3 g de chloroquine ingéré par des patients de poids différents peut aboutir à des issues opposées.

Délai entre l'ingestion et l'examen

Le délai entre l'ingestion et l'examen est un paramètre important à considérer. Si ce délai est court, il existe un risque d'aggravation ultérieure. Il faut savoir que pour certaines intoxications fréquemment rencontrées, il existe un intervalle libre pouvant atteindre plusieurs heures entre la prise du toxique et l'apparition des premiers symptômes (antidépresseurs polycycliques, paracétamol, antivitamine K [AVK]). Aussi la normalité de l'examen clinique initial ne permet-elle pas de prédire l'évolution. Cette méconnaissance de la notion d'intervalle libre en toxicologie d'urgence est à l'origine de défauts de surveillance et de retards de traitement qui peuvent être à l'origine de séquelles irréversibles, voire de décès. Inversement, l'attitude à adopter est aidée par les études évaluant le délai d'apparition des symptômes et donc la nécessité d'hospitalisation, voire d'admission en réanimation.

Démarche en urgence

Un produit étant suspecté, l'appel au centre antipoisons permet de définir :

- les points d'impact du toxique et donc les paramètres à surveiller qui peuvent être cliniques ou biologiques. En effet, pour certains toxiques, tels que le paracétamol ou les antivitamines K, l'examen clinique initial est normal, le tableau de l'intoxication est biologique ;
- l'intensité des troubles potentiels qui guide l'indication d'une hospitalisation, voire d'une admission directe en milieu de soins intensifs (ex. : intoxication par la chloroquine ou d'autres cardiotropes) ou en chirurgie (ingestion d'acides ou de bases fortes).

L'administration d'une dose unique de charbon activé est indiquée en respectant ces contre-indications classiques devant l'ingestion :

- d'un produit toxique ;
 - à dose toxique ;
 - avec un délai d'ingestion inférieur à 1 heure.
- L'administration de dose répétée de charbon activé est discutée devant les intoxications par :
- carbamazépine ;

Tableau 6.

Liste des centres antipoison et des centres de toxicovigilance.

Centres antipoisons			
	Adresse	Téléphone	Fax
Angers	CHU 49033 Angers cedex 01	02 41 48 21 21	02 41 35 55 07
Bordeaux	Hôpital Pellegrin-Tripode Place Amélie-Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex	05 56 96 40 80	05 56 79 60 96
Lille	CHR 5, avenue Oscar-Lambret 59037 Lille cedex	08 25 81 28 22	03 20 44 56 28
Lyon	Centre antipoison de Lyon 162, avenue Lacassagne Bâtiment A 69424 Lyon cedex 3	04 72 11 69 11	04 72 11 69 85
Marseille	Hôpital Salvator 249, boulevard Sainte- Marguerite 13274 Marseille cedex 9	04 91 75 25 25	04 91 74 41 68
Nancy	Hôpital Central 29, avenue De-Lattre-de- Tassigny 54035 Nancy cedex	03 83 32 36 36	03 83 85 26 15
Paris	Hôpital Fernand Widal 200, rue du Faubourg- Saint-Denis 75475 Paris cedex 10	01 40 05 48 48	01 40 05 41 93
Rennes	Hôpital Pontchaillou Rue Henri-Le-Guilloux Pavillon Clémenceau 35033 Rennes	02 99 59 22 22	02 99 28 42 30
Strasbourg	Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital 67091 Strasbourg cedex	03 88 37 37 37 +	03 88 11 54 75
Toulouse	Hôpital Purpan Place du Docteur-Baylac 31059 Toulouse cedex	05 61 77 74 47	05 61 77 25 72
Centres de toxicovigilance			
	Adresse	Téléphone	Fax
Grenoble	Hôpital Albert Michallon BP 217 38043 Grenoble cedex 9	04 76 76 56 46	04 76 76 56 70
Reims	Hôpital Maison Blanche 51092 Reims cedex	03 26 06 07 08	03 26 78 41 36
Rouen	Hôpital Charles-Nicolle 1, rue de Germont 76031 Rouen cedex	02 35 88 44 00	02 32 88 81 28

- digitaliques ;
- phénobarbital ;
- quinine ou quinidine ;
- théophylline ;
- toutes les formes à libération prolongée ;
- salicylés.

Les indications du lavage gastrique sont maintenant extrêmement limitées et clairement définies [7]. Il s'agit des intoxications par les produits non adsorbés par le charbon activé, c'est-à-dire :

- les alcools (éthanol, méthanol, éthylène glycol), dans l'heure qui suit l'ingestion ;

“ Point important

Si la personne intoxiquée est encore asymptomatique, les indications de décontamination, le plus souvent digestive, s'imposent d'emblée.

- le lithium dans l'heure qui suit l'ingestion pour la forme commune et ce, quel que soit le délai pour ses formes à libération prolongée (LP) ;
- les sels de fer ;
- les métaux lourds.

Les contre-indications à la décontamination digestive, que ce soit par charbon activé ou lavage gastrique, sont :

- l'existence d'un trouble de conscience chez un sujet non intubé ;
- l'ingestion de produits caustiques ;
- l'ingestion de produit moussant ;
- l'ingestion d'hydrocarbures chez un sujet non intubé.

C'est à cette phase précoce, encore asymptomatique, que certains antidotes présentent leur maximum d'efficacité, dans le cas pour le paracétamol, la N-acétylcystéine, dans le cas des antivitamines K, la vitamine K₁.

Au terme de cette démarche en urgence, dans l'immense majorité des cas, le patient sera placé en observation. La nature des paramètres surveillés, la durée de leur surveillance seront établis en tenant compte non seulement de la nature et de la dose du toxique mais également de l'âge et des antécédents du patient, éventuellement avec l'aide du centre antipoison. Les préoccupations d'ordre toxicologique ne doivent pas faire oublier la nécessité d'une consultation psychiatrique au décours de la phase aiguë lorsqu'il s'agit d'une intoxication volontaire.

Présence de symptômes et prise de toxiques définis

Il s'agit, par exemple, d'un malade retrouvé somnolent ou comateux avec des boîtes de médicaments à côté de lui.

La première question que soulève cet examen initial est de savoir si les symptômes présentés par le malade nécessitent un traitement d'urgence. En d'autres termes de savoir s'il existe une défaillance d'organe. Il est en effet fondamental de bien concevoir que c'est l'amélioration du traitement symptomatique qui a permis d'améliorer le pronostic de nombreuses intoxications (ex. : insuffisance respiratoire aiguë des comas toxiques, collapsus cardiovasculaires toxiques). L'adage américain dit : « traite le patient avant de traiter le poison ». Il faut connaître les situations où existe un risque vital immédiat afin d'en faire rapidement le diagnostic et de corriger sans tarder cette ou ces défaillances vitales.

Connaître un toxique permet d'évaluer les points d'impact du toxique, les risques encourus par le patient et de définir les éléments de surveillance grâce à un appel auprès du centre antipoison. Cependant, pour que cet appel soit le plus constructif possible, il faut que le médecin qui appelle ait réalisé au préalable un examen clinique complet de son patient ainsi qu'un ECG. Cet examen clinique détermine s'il existe une adéquation entre les produits toxiques suspectés et les symptômes présentés par le patient. Il faut en effet savoir si les produits suspectés expliquent à eux seuls la totalité du tableau clinique. Une réponse négative conduit à poser deux questions :

- *l'intoxication est-elle réelle ?* Devant toute suspicion d'intoxication, il convient de garder présent à l'esprit les diagnostics différentiels que les symptômes présentés par le patient peuvent évoquer. Dans la mesure où bon nombre d'intoxications évoluent favorablement sous traitement symptomatique, cette situation nécessite une grande vigilance vis-à-vis des diagnostics différentiels que l'on peut opposer aux étiologies toxiques. En effet, les pathologies sont nombreuses où des traitements spécifiques sont nécessaires (ex. : comas métaboliques, endocriniens, infectieux, choc septique, etc.) ;

Tableau 7.

Antidotes utiles dans les intoxications fréquentes et rares.

Toxique	Antidote
Anticholinestérasiques	Atropine, pralidoxime
Benzodiazépines	Flumazénil
β-bloquants	Glucagon, catécholamines
Cyanure	Hydroxocobalamine, EDTA dibaltique
Digoxine, digitoxine	Fragments Fab d'anticorps spécifiques antidigoxine
Envenimation par morsure de vipère de France	Fragments Fab d'anticorps spécifiques
Fluorure et oxalates	Sels de calcium
Hyperthermie maligne	Dantrolène
Inhibiteurs calciques	Calcium, Insuline euglycémique
Isoniazide	Vitamine B ₆
Lithium	Sels de sodium isotonique
Méthémoglobinisants	Bleu de méthylène
Monoxyde de carbone, cyanure	Oxygène
Opiacés et certains opioïdes	Naloxone
Paracétamol	N-acétylcystéine
Stabilisants de membrane	Sels de sodium hypertoniques
Sulfamides hypoglycémiant	Octréotide
Syndrome sérotoninergique grave	Cyproheptadine

NB. Le flumazénil ne devra pas être utilisé en cas d'intoxication polymédicamenteuse, si l'un des médicaments est potentiellement convulsivant.

- *quels sont les autres toxiques qui peuvent expliquer ces symptômes ?* Le corollaire d'une réponse positive à cette question est de savoir quels risques nouveaux font alors apparaître ces produits associés.

Les fonctions vitales étant assurées, l'intérêt d'une décontamination peut être discuté.

Les indications des antidotes pourront être posées (Tableau 7). Il ne faut pas sous-estimer l'intérêt de ceux-ci en urgence. Bien conduits, ils facilitent très souvent la réanimation symptomatique.

L'augmentation de l'élimination du toxique pourra être obtenue par une diurèse provoquée ou par une épuration extrarénale qui n'intéresse pas les intoxications les plus fréquentes mais uniquement des intoxications rares ou très limitées.

Le diagnostic toxicologique pourra être étayé par une analyse toxicologique en urgence. L'intérêt de l'analyse toxicologique en urgence dépasse d'ailleurs le simple cadre diagnostique (cf. infra « L'analyse toxicologique en urgence »).

Patient symptomatique, étiologie toxique suspectée mais sans orientation initiale

Il s'agit par exemple d'un sujet retrouvé comateux dans une chambre d'hôtel, dans la nature, ou d'une intoxication dite « de poubelle » de l'enfant.

Le premier problème est encore de vérifier l'absence de détresse vitale qui nécessiterait un traitement immédiat.

Dans cette situation, il ne faut pas oublier que si l'interrogatoire du patient ou de son entourage sont impossibles, un examen clinique soigneux et répété, l'analyse critique des examens biologiques de routine apportent des informations qui, à elles seules, orientent le diagnostic. Il faut alors préciser, par l'examen clinique initial, le syndrome toxique, le « toxidrome » dans lequel se situe cette suspicion d'intoxication (ex. : encéphalopathie, coma, hallucinations, état de mal convulsif). L'examen clinique et les examens paracliniques rechercheront progressivement, au sein du tableau clinique et biologique, les éléments discriminants.

Les fonctions vitales étant assurées, l'indication d'une décontamination peut être discutée. Devant une intoxication symptomatique, si les symptômes sont compatibles avec le

diagnostic suspecté, la certitude diagnostique n'est pas nécessaire à la mise en route des traitements spécifiques par antidotes. L'indication d'une épuration extrarénale n'est discutée que devant des troubles métaboliques sévères.

Le diagnostic peut être confirmé par une analyse toxicologique.

■ Analyse toxicologique en urgence

La demande, en urgence, par un clinicien, d'une analyse toxicologique essaie de répondre aux trois ordres de préoccupation que sont le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications. Le problème du clinicien est donc l'interprétation du résultat rendu par le biologiste.

Préoccupations diagnostiques

De nombreuses molécules ou familles de composés peuvent être détectées dans les laboratoires d'urgence. Cependant, avant de se lancer dans des analyses toxicologiques d'autant plus longues, coûteuses et infructueuses que les renseignements cliniques d'orientation manqueront, il n'est peut-être pas inutile de rappeler :

- qu'il est toujours possible de prélever, à l'arrivée du patient, quelques millilitres de sang sur tube avec anticoagulant (jamais un tube sec) et quelques dizaines de millilitres d'urine ;
- qu'il est souvent possible de se donner un temps pour réunir les informations suffisantes sur les circonstances de l'intoxication lorsque celles-ci manquent ;
- qu'à l'admission, ce sont les effets biologiques du toxique dont la mesure est primordiale. Chaque fois qu'un toxique est à même de perturber gravement le milieu intérieur, l'intérêt de l'analyse biologique en urgence prime sur l'analyse toxicologique.

À notre avis, l'analyse toxicologique à but diagnostique représente non pas le point de départ du raisonnement clinique mais le terme ultime de la démarche qui confirme ou infirme le diagnostic suspecté par le clinicien. L'analyse toxicologique occupe donc une position clé dans le raisonnement clinique ; identifiant la molécule toxique dans l'organisme du patient, elle doit apporter une preuve qui souffre le moins de discussion possible. Cela explique les exigences que doit avoir le clinicien vis-à-vis de la spécificité de la méthode utilisée par le biologiste pour répondre à la question posée. De plus, en raison de l'existence des relations dose-effet, les méthodes analytiques donnant un résultat quantitatif doivent être privilégiées par rapport aux méthodes de simple détection. Un dosage pondéral possède, pour le clinicien, l'intérêt de savoir si l'intensité des symptômes est en relation avec la concentration mesurée du toxique. Ces relations ont été établies pour de nombreux toxiques fréquemment rencontrés (Tableau 8). L'existence d'une discordance doit faire rechercher d'autres toxiques, ce qui n'est pas sans conséquence.

Préoccupations pronostiques

Dans le cas de la chloroquine et de l'aspirine, il existe une bonne corrélation entre la concentration sanguine du toxique et la gravité de l'intoxication mais en aucun cas un traitement ne saurait être retardé par l'attente du résultat.

Dans le cas du paracétamol, le dosage interprété en fonction du délai entre l'ingestion et l'heure du prélèvement permet de prévoir et de prévenir l'atteinte hépatique à une phase précoce de l'intoxication où la clinique et la biologie sont encore normales.

Pour les antidépresseurs tricycliques, il n'existe pas de relation étroite entre le taux plasmatique du toxique et la gravité de l'intoxication. Une concentration plasmatique fréquemment observée au cours d'intoxications graves est de l'ordre de 1 mg/l (3 μmol/l pour les antidépresseurs tricycliques). Ce résultat ne saurait retarder le traitement que nécessite l'état du patient.

Tableau 8.

Intoxications fréquentes pour lesquelles une relation entre la concentration sanguine et l'état clinique a été démontrée (sujets non tolérants).

Éthanol	
0,2-1 g/l	Euphorie
0,7-2	Excitation
1,5-2,4	Confusion
> 2	Stupeur puis coma
Phénobarbital	
61 mg/l ± 31	Coma 1
68 mg/l ± 34	Coma 2
99 mg/l ± 40	Coma 3
135 mg/l ± 52	Coma carus
Méprobamate	
10 mg/l	Thérapeutique
80-120 mg/l	Coma 2
> 150 mg/l	Collapsus cardiovasculaire
> 200 mg/l	Coma aréactif + collapsus
Salicylés	
250 mg/l	Bourdonnements d'oreille
≥ 500	Hyperpnée, alcalose respiratoire et acidose métabolique, fièvre
≥ 1 000	Coma, convulsions, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale
Oxyde de carbone ^a	
(% de carboxyhémoglobine)	
10-20 %	Céphalées, asthénie
20-25 %	Augmentation du taux sanguin des lactates
25-30 %	Nausées, vomissements, céphalées, vertiges, syncope
30-40 %	Confusion mentale, tachycardie, hyperpnée
40-50 %	Coma, convulsions, respiration de Cheynes-Stokes
> 60 %	Décès

^a Chez les patients vus tard ou ayant reçu de l'oxygène, les symptômes peuvent être associés à une carboxyhémoglobine basse.

Lors des intoxications par le valproate, il a été démontré que le pic de concentration, qui peut survenir jusqu'à 8 heures après l'admission, est prédictif de la sévérité et du décès.

Préoccupations thérapeutiques

On distingue :

- le traitement symptomatique. En aucun cas ses indications ne sont discutées sur les résultats de l'analyse toxicologique. L'analyse biologique est la seule qui puisse en guider les composantes ;
- les traitements spécifiques, tels les antagonistes, les chélateurs. Devant une intoxication symptomatique et si les symptômes présentés par le patient sont compatibles avec le toxique suspecté, les dosages ne sont pas utiles à la prescription initiale du traitement spécifique. En revanche, l'analyse toxicologique permet de surveiller secondairement l'efficacité du traitement.

La décontamination gastro-intestinale est toujours réalisée sur les seuls arguments cliniques.

La diurèse alcaline reconnaît deux indications essentielles : l'intoxication salicylée et l'intoxication par phénobarbital. Les indications sont posées sur la présence de symptômes et sont confirmées par la mesure en urgence de la concentration sanguine du toxique.

Une diurèse saline est réalisée en cas d'intoxication par le lithium après mesure de la lithiémie et avoir recherché les contre-indications à une charge sodée.

L'indication toxicologique d'une épuration extrarénale n'est portée que dans de très rares indications et devant la présence de concentrations sanguines élevées du toxique.

■ Conduite à tenir en fonction du tableau clinique initial

Conduite à tenir devant un coma présumé toxique

Devant un tel coma, il faut simultanément :

- évaluer sa profondeur par la mesure du score de Glasgow ;
- trouver son étiologie ;
- rechercher des complications qui peuvent être :
 - communes à tous les états comateux ;
 - propres à l'étiologie suspectée.

Évaluation de la profondeur

La profondeur du coma permet d'évaluer le risque immédiat de survenue d'une insuffisance respiratoire.

Étiologie

L'énorme valeur d'orientation diagnostique de l'examen clinique doit être reconnue. Il ne faut jamais oublier que :

- hormis le monoxyde de carbone et l'hypoglycémie, les comas toxiques ne s'accompagnent jamais de signes de localisation. Leur existence doit faire suspecter une cause neurologique et impose l'examen tomodensitométrique en urgence ;
- les comas toxiques peuvent être fébriles (pneumopathies d'inhalation) mais il n'existe jamais de syndrome méningé. Au moindre doute, une ponction lombaire doit être réalisée ;
- devant une suspicion de coma toxique, les examens toxicologiques les plus importants à obtenir en urgence sont en fait les examens biologiques : glycémie, ionogramme sanguin, calcémie, hémogramme, taux de prothrombine, gaz du sang, créatininémie.

Conduite à tenir devant un coma présumé toxique avec collapsus cardiovasculaire

L'association d'un collapsus à un coma est une situation fréquemment rencontrée en toxicologie et de haute gravité. La démarche diagnostique et thérapeutique lors de la découverte d'un coma présumé toxique avec collapsus est la suivante.

Mise en route sans délai du traitement symptomatique

Sa primauté doit être soulignée. Il associe :

- la mise immédiate sous oxygène au masque, voire l'intubation et la ventilation assistée même si le coma n'est pas profond ;
- la pose de deux abords veineux de bonne qualité. La réanimation de ces états commence toujours par un remplissage vasculaire ;
- la pose d'une sonde urinaire : l'évacuation du globe vésical permet de débiter la surveillance horaire de la diurèse.

Orientation étiologique et traitement adapté au mécanisme et à la cause du collapsus

Les caractéristiques cliniques du coma, la prise de la température et l'ECG permettent de répondre au problème de l'étiologie et du traitement spécifique de ce coma avec collapsus.

Selon la température

En cas de collapsus hypotherme, pour que le collapsus puisse être rattaché à l'hypothermie, il faut que celle-ci soit franche, c'est-à-dire inférieure à 32 °C, pouvant atteindre 28 °C. La fréquence cardiaque n'est alors jamais accélérée. Le collapsus hypotherme reconnaît un traitement symptomatique bien codifié. L'hypothermie est une complication non spécifique des comas toxiques.

En l'absence d'hypothermie, l'attention doit se porter sur l'ECG.

Selon l'électrocardiogramme

QRS larges supérieurs ou égaux à 0,10 s. L'élargissement des complexes QRS associé à des troubles de repolarisation, ondes T

plates, QT allongé, doit faire évoquer une intoxication par produits à effet stabilisant de membrane. De très nombreux produits ont un tel effet.

“ Point important

Médicaments possédant, à dose thérapeutique ou toxique, un effet stabilisant de membrane

Tous les antiarythmiques de la classe I de Vaughan Williams : flécaïnide, disopyramide, cibenzoline, propafénone (quinidine, lidocaïne, procainamide).

Certains β -bloquants : essentiellement le propranolol et l'acébutolol (le nadoxolol, le pindolol, le penbutolol, le labétalol et l'oxprénolol).

Les antidépresseurs polycycliques : amitriptyline, clomipramine (Anafranil 75[®] +++), dosulépine (Prothiaden[®]75) et maprotiline (Ludiomil[®]75).

Les antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne.

Les phénothiazines et particulièrement la thioridazine (Melleril[®]).

Des antalgiques comme le dextropropoxyphène.

Des antipaludéens comme la chloroquine ou la quinine.

Un stupéfiant, la cocaïne.

Le pronostic vital est constamment engagé lorsque la durée des complexes QRS est supérieure ou égale à 0,16 s. Devant des complexes QRS larges, supérieurs ou égaux à 0,16 s, le traitement fait appel de première intention aux sels de sodium hypertoniques : bicarbonate ou lactate de sodium molaire. En l'absence d'efficacité des sels de sodium molaire, il faut avoir recours aux catécholamines et une étude hémodynamique est nécessaire. Dans les formes majeures, il faut savoir discuter l'indication d'une assistance circulatoire périphérique.

QRS fins à l'ECG inférieurs à 0,10 s. Il existe des causes non spécifiques de collapsus au cours des comas toxiques. Leur diagnostic est habituellement facile pour peu que ces étiologies soient évoquées (mise à part l'hypothermie) :

- choc septique précoce accompagnant une pneumopathie d'inhalation. Les hémocultures à l'admission sont positives ;
- choc hypovolémique accompagnant une rhabdomyolyse étendue, cliniquement évidente.

Au sein des causes toxiques, de première intention, on évoquera une intoxication par le méprobamate. Les phénothiazines sont une cause de collapsus. Un collapsus peut être observé à la phase précoce d'une inhalation de fumées d'incendie. Il témoigne d'une intoxication cyanhydrique sévère associée à l'intoxication oxycarbonée. Les patients ont toujours un trouble de conscience et sont couverts de suies. Outre l'intubation et la ventilation contrôlée en oxygène pur, le traitement fait appel à l'hydroxocobalamine administrée par voie intraveineuse à la dose de 5 g en 15 minutes éventuellement renouvelée. Les opiacés ont un effet vasodilatateur à l'origine d'une hypovolémie relative à laquelle sont toujours associés myosis, sédation et bradypnée.

Coma, collapsus et bradycardie

L'hypothermie est bien sûr évoquée de première intention, ainsi que les opioïdes et plus particulièrement l'héroïne ou la morphine en raison de leur effet vagal.

L'association d'un collapsus, d'une bradycardie et d'un coma doit faire évoquer la prise associée de psychotropes et de β -bloquants ou d'inhibiteurs calciques. Les β -bloquants lipophiles comme le propranolol peuvent être responsables du coma.

Coma et troubles du rythme ventriculaire

Au cours des intoxications par les antidépresseurs tri- et tétracycliques par la chloroquine, il faut savoir distinguer l'effet

stabilisant de membrane associé à la tachycardie sinusale anticholinergique d'une véritable tachycardie ventriculaire. Les torsades de pointes peuvent aussi être observées.

Coma, collapsus et acidose métabolique

Lorsque l'acidose lactique est intense, certaines étiologies particulières peuvent être évoquées de première intention :

- intoxication par des produits tels que les antitussifs comme le clobutinol qui sont à l'origine d'états de mal convulsif ; certains raticides contiennent de la chloralose ou de la crimidine ;
- intoxication par les cyanures chez une victime d'incendie. Une lactacidémie supérieure ou égale à 10 mmol/l est un signe sensible et spécifique d'intoxication cyanhydrique associée à une intoxication oxycarbonée ;
- acidose lactique compliquant un traitement par metformine. Si les lactates ne sont pas très élevés et n'expliquent pas à eux seuls le trou anionique, il faut savoir évoquer une forme grave d'intoxication par l'éthylène glycol ou le méthanol.

Conduite à tenir devant un coma avec acidose métabolique

Cette situation de haute gravité nécessite une démarche diagnostique systématisée d'autant que l'orientation diagnostique initiale fait défaut. Dans l'immédiat, l'existence d'un trouble de la vigilance doit faire discuter l'indication d'une intubation trachéale et d'une ventilation assistée. Cette situation nécessite la mise en place d'un abord veineux et d'un sondage urinaire qui doivent être rapidement réalisés.

La recherche de corps cétoniques sur échantillon capillaire ou urinaire élimine une acidocétose diabétique.

Les ionogrammes sanguin et urinaire, les gaz du sang, la créatininémie, les CPK précisent le cadre sémiologique dans lequel on se situe.

Le calcul du trou anionique : $(Na + K) - (Cl + HCO_3)$ permet de distinguer deux grandes situations selon sa valeur à l'admission.

Acidose métabolique avec trou anionique augmenté : supérieur à 18 mmol/l

L'acidose métabolique peut être expliquée :

- soit par une hyperproduction endogène d'acides ;
- soit par une gêne à l'élimination rénale des acides.

Hyperproduction d'acides

C'est la mesure de la lactacidémie qui donne la clé du raisonnement. Il convient de distinguer les hyperlactacidémies sans acidose vraie de l'acidose lactique où l'augmentation de la lactacidémie est telle qu'elle dépasse les capacités de compensation de l'organisme et met en jeu le pronostic vital. L'intoxication pure par le monoxyde de carbone ou l'éthanol est une cause fréquente d'hyperlactacidémie mais très rare d'acidose lactique alors que le cyanure est une cause fréquente d'acidose lactique.

Si le trou anionique est expliqué par l'élévation des lactates, il s'agit d'une acidose lactique dont les principales causes sont illustrées ci-dessous.

Il convient de remarquer que s'il existe des causes proprement toxicologiques d'acidose lactique, les causes non toxiques peuvent aussi s'observer chez l'intoxiqué.

Si le trou anionique n'est pas expliqué par la lactacidémie : les étiologies dans ce groupe sont indiquées ci-après. Il faut rapidement éliminer une acidocétose diabétique et une insuffisance rénale organique.

Si l'acidose métabolique est au premier plan de l'intoxication salicylée, il s'agit d'une intoxication de haute gravité. Devant une acidose métabolique à trou anionique augmenté, non expliquée par les lactates, il faut, de principe et sans aucun délai, évoquer les intoxications par le méthanol et l'éthylène glycol. L'extrême gravité de ces intoxications rares en évolution spontanée doit être soulignée. Devant la moindre suspicion d'intoxication par l'éthylène glycol ou méthanol, il faut

“ Point important

Causes fréquentes d'acidoses lactiques

- Collapsus cardiovasculaire.
- Convulsions généralisées et répétées.
- Cyanure.
- Metformine.
- Intoxication grave par le paracétamol (avant la phase d'insuffisance hépatocellulaire).
- Propylène glycol.
- Salicylés.
- Effets secondaires des traitements antirétroviraux.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Infection.

“ Point important

Acidose métabolique avec trou anionique augmenté non expliqué par les lactates

Insuffisance rénale organique : rétention d'acides fixes.

Acidocétose diabétique.

Salicylés : perte de bicarbonate lors de la phase initiale d'alcalose respiratoire, hypercatabolisme des acides gras : accumulation d'acides cétoniques, discrète augmentation des lactates. En phase tardive : rétention d'acides fixes par insuffisance rénale.

Causes rares :

- paraldéhyde : métabolisé en acétate ;
- méthanol : accumulation d'acide formique ;
- éthylène glycol : accumulation plasmatique d'acide glycolique, secondairement insuffisance rénale organique.

administrer, dès l'admission, un inhibiteur métabolique (éthanol ou mieux fomépizole pour l'éthylène glycol et le méthanol).

Acidose métabolique sans augmentation du trou anionique (trou anionique inférieur à 18 mmol/l)

Il s'agit d'une acidose hyperchlorémique qui peut résulter de perte de bicarbonate par diarrhées abondantes quelle qu'en soit la cause. Il existe des causes rénales de pertes de bicarbonate, mais celles-ci sont rares et ne sont pas une cause usuelle de coma. L'ingestion de fortes doses de chlorure d'ammonium peut provoquer une acidose hyperchlorémique d'apport.

Conduite à tenir devant des convulsions toxiques

Les toxiques fréquemment rencontrés à l'origine de convulsions méritent d'être individualisés pour des raisons diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Raisons diagnostiques

La survenue de convulsions oriente d'emblée vers certaines étiologies.

Raisons pronostiques

Les convulsions toxiques sont souvent répétées et parfois à l'origine d'un état de mal convulsif. Chez un patient non intubé, la survenue d'une anoxie cérébrale n'est pas exceptionnelle, ces toxiques engagent le pronostic vital.

Raisons thérapeutiques

Le traitement symptomatique vise à limiter les conséquences systémiques des convulsions répétées. Il repose avant tout sur

“ Point important

Toxiques fréquemment rencontrés à l'origine de convulsions

- Hypoglycémies toxiques.
- Anticholinergiques.
- Antihistaminiques.
- Antidépresseurs tri- ou tétracycliques.
- Chloroquine.
- Salicylés (chez l'enfant).
- Chloralose.
- Crimidine.
- Lithium.
- Antitussifs (clobutinol).
- Cocaïne.
- Amphétamines.
- Monoxyde de carbone.
- Sevrages en benzodiazépines.
- Intoxication à l'eau des potomanes.

une parfaite oxygénation des patients. De plus, certaines intoxications possèdent un traitement spécifique. Leur intérêt ne doit pas être sous-estimé car ces traitements peuvent faciliter l'arrêt des convulsions soit par un effet direct (ex. : vitamine B₆ et isoniazide), soit par un effet indirect (ex. : correction des troubles hémodynamiques induits par les antidépresseurs, la chloroquine). Il faut rappeler que la prise concomitante de benzodiazépines et d'un toxique convulsivant contre-indique l'utilisation du flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, au risque de voir apparaître un état de mal convulsif.

Conséquences systémiques des convulsions répétées

Les convulsions toxiques sont généralisées. Elles entraînent une hypoventilation alvéolaire source d'hypoxémie et d'hypercapnie. Parallèlement, les mouvements convulsifs provoquent une acidose lactique. Aussi les convulsions répétées sont-elles rapidement à l'origine d'une acidose mixte, métabolique et respiratoire et d'une hypoxie. En présence d'un toxique convulsivant, tous ces facteurs concourent à la répétition des convulsions d'autant que, très souvent, s'y associe une toxicité cardiovasculaire (ex. : antidépresseurs). L'arrêt cardiaque est souvent le mode de résolution d'un état de mal épileptique toxique évoluant sans traitement.

La survenue d'une convulsion, même isolée, représente une indication impérative à une surveillance en milieu de soins intensifs. Il n'existe pas de traitement ayant montré son efficacité dans la prévention de nouvelles convulsions. Aussi le traitement est-il celui des crises. Des convulsions répétées imposent l'intubation et la ventilation assistée. Une élévation du taux sérique des CPK est fréquemment observée au décours de convulsions répétées.

Conduite à tenir devant une encéphalopathie myoclonique

Les encéphalopathies myocloniques réalisent un cadre diagnostique et thérapeutique particulier :

- diagnostique car les causes sont limitées, la présence de myoclonies a une grande valeur d'orientation étiologique :
 - syndrome sérotoninergique. Il résulte soit d'un effet secondaire soit d'une intoxication aiguë par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les myoclonies font partie des critères diagnostiques ;
 - surdosage au lithium chez un patient traité ;
 - présence de chloralose et crimidine qui sont des rodenticides ; les accès myocloniques sont provoqués par la moindre stimulation. La détection urinaire des toxiques est possible ;
 - anoxie cérébrale au décours d'un arrêt cardiaque ou respiratoire ;

- syndromes de sevrage à l'alcool, aux benzodiazépines et au méprobamate qui peuvent s'accompagner de myoclonies. Il s'agit de manifestations d'apparition tardive au cours du sevrage ;
- thérapeutique. Les encéphalopathies myocloniques se singularisent par leur durée. Elles causent des complications qui s'installent à bas bruit : troubles hydroélectrolytiques à type de déshydratation extracellulaire, encombrement bronchique et bronchopneumopathie de surinfection.

Conduite à tenir devant une fièvre maligne toxique

Le développement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, l'accroissement de la consommation de la cocaïne, de l'ecstasy et de la métamphétamine ont remis les fièvres toxiques dans le phare de l'actualité. La fièvre est à la fois un symptôme évocateur de certaines étiologies particulières mais aussi de complications fréquemment observées.

En cas d'étiologies particulières

À la suite de l'ingestion d'hormones thyroïdiennes, la symptomatologie peut apparaître après un intervalle libre de plusieurs jours.

Devant toute fièvre apparaissant chez un patient traité par neuroleptique, il faut évoquer un syndrome malin des neuroleptiques. L'hypertonie est fréquente, l'atteinte musculaire est objectivée par l'augmentation du taux sérique des enzymes musculaires (aspartate aminotransférase [ASAT], créatines phosphokinases [CPK]). Le syndrome malin des neuroleptiques doit être évoqué de première intention car il possède un traitement spécifique très efficace : le dantrolène. Cependant, la pratique quotidienne montre que le plus souvent c'est une infection qui se cache derrière la fièvre sous neuroleptiques.

Devant la fièvre d'un syndrome sérotoninergique, des traitements spécifiques sont proposés.

Lors d'une toxicomanie à l'héroïne par voie veineuse, il ne faut jamais accepter le diagnostic de « poussière » porté par le toxicomane pour expliquer une fièvre au décours d'une injection intraveineuse, mais toujours rechercher une cause infectieuse à cet état fébrile.

Conduite à tenir devant une rhabdomyolyse

Les rhabdomyolyses peuvent s'observer dans différentes circonstances :

- il peut s'agir d'une rhabdomyolyse de posture, complication non spécifique d'un coma toxique. Une pneumopathie d'inhalation est très souvent associée ;
- les convulsions, lorsqu'elles sont répétées, entraînent souvent une rhabdomyolyse diffuse. Un toxique convulsivant doit être suspecté chaque fois que les CPK sériques ont un taux élevé à l'admission alors même que la prise de toxique est récente ;
- une toxicité musculaire directe a été observée pour certains toxiques. Le plus typique est l'intoxication par la paraphénylène-diamine utilisée comme agent de teinture dans le Maghreb et dont l'ingestion, même accidentelle, provoque une rhabdomyolyse faciotronculaire caractéristique. Le pronostic dépend de l'insuffisance respiratoire due à l'œdème massif du cou, comprimant les voies aériennes en l'absence d'intubation, puis de l'insuffisance rénale prolongée liée à la rhabdomyolyse et enfin d'une éventuelle myocardite toxique. Une toxicité musculaire a aussi été rapportée à la cocaïne, aux statines et à la loxapine en effet secondaire.

Devant un syndrome des loges, la seule possibilité thérapeutique est représentée par une aponévrotomie de décharge en urgence chaque fois qu'il existe un syndrome compressif vasculaire artériel. La mesure de la pression dans les loges musculaires n'est pas de pratique courante. L'indication opératoire est posée chaque fois qu'il existe des loges musculaires dures, tendues d'autant qu'il existe, en aval, une diminution de la chaleur et de la coloration du segment de membre. L'indication devient impérieuse lorsque l'examen bilatéral comparatif

montre que le pouls distal est aboli ou faiblement perçu. Le doppler vasculaire peut aider au diagnostic, il ne doit pas retarder un geste chirurgical urgent. Les rhabdomyolyses, lorsqu'elles sont étendues, peuvent s'accompagner d'un syndrome systémique qui associe une hypotension, une insuffisance rénale d'abord fonctionnelle puis organique, une acidose métabolique et une hyperkaliémie. Il faut insister sur le fait qu'une correction rapide de l'hypovolémie par une réhydratation précoce et une alcalinisation permettent souvent d'éviter le passage en anurie. Cela nécessite une surveillance très étroite de la diurèse car les volumes perfusés sont souvent importants. Dans les premières heures qui suivent la découverte du patient, le problème rénal des rhabdomyolyses est en fait un problème prérenal.

■ Intoxications par les produits les plus fréquemment rencontrés

Le tableau clinique de la majorité des intoxications les plus fréquemment rencontrées a été largement décrit [6, 8]. Le tableau clinique des intoxications par des produits plus récents reste parfois à décrire.

Acide acétylsalicylique (Aspegic®)

Chez l'enfant, il existe un risque dès que la dose quotidienne dépasse 50 mg kg⁻¹. Chez l'adulte, la dose toxique est de l'ordre de 20 g.

Clinique de l'intoxication aiguë

Le maître symptôme de l'intoxication salicylée est l'hyperventilation que le patient conscient ne peut contrôler. Les troubles respiratoires évoluent en trois phases :

- alcalose respiratoire pure ;
- alcalose respiratoire pure avec acidose métabolique ;
- acidose mixte.

Les autres symptômes associent : nausées, vomissements, épigastralgies, hématurie, fièvre, déshydratation globale extra- et intracellulaire, insuffisance rénale, trouble de l'agrégabilité plaquettaire et baisse du taux de prothrombine. Il existe souvent une hypokaliémie. Une hypoglycémie peut être observée chez l'enfant, traduisant la déplétion du stock hépatique de glycogène. L'œdème aigu du poumon n'est pas fréquent, il est de type lésionnel.

- Selon l'âge, il est fondamental de distinguer deux formes :
- chez l'adulte : la conscience est longtemps conservée ; plutôt qu'un coma, il s'agit d'une encéphalopathie ; les manifestations neurosensorielles sont intenses : céphalées, vertiges, hypoacousie, bourdonnements d'oreille ;
 - chez l'enfant : la conscience est rapidement altérée, les convulsions sont fréquentes, la déshydratation est rapidement intense. La phase d'alcalose pure passe souvent inaperçue. Cette intoxication est grave même pour des surdosages modérés. Par ses signes cliniques (coma plus hyperpnée) et biologiques (acidocétose, hyperglycémie) cette intoxication peut évoquer une acidocétose diabétique. Au moindre doute, la mesure de la salicylémie s'impose.

Facteurs de gravité

- Les principaux facteurs de gravité sont :
- l'âge aux deux extrêmes (enfants, vieillards) ;
 - l'apparition d'un trouble de conscience, de convulsions ;
 - l'intensité de l'acidose métabolique et surtout l'apparition d'une acidose mixte ;
 - la dose ingérée : l'absorption d'une dose supérieure à 10 g chez l'adulte, à 100 mg/kg chez l'enfant, peut être responsable d'une intoxication nécessitant des soins hospitaliers. Chez l'enfant, les troubles observés sont modérés quand la prise est de 150 mg kg⁻¹ et sévères à partir de 250 mg kg⁻¹. Chez l'adulte, on a rapporté des complications sévères pour des prises d'au moins 15 g. En pratique, la quantité absorbée est souvent d'estimation difficile, du fait de l'imprécision de la

dose ingérée, des vomissements et/ou de la mise en œuvre de traitements évacuateurs ou adsorbants. En outre, l'acide salicylique s'accumulant à fortes doses, des surdosages modérés mais répétés peuvent être à l'origine d'intoxications graves ;

- la concentration plasmatique. Au cours des intoxications aiguës symptomatiques, la survenue de troubles sévères est possible si la salicylémie est supérieure à 500 mg/l. Au-dessus de 900 mg/l, il peut être nécessaire d'envisager une épuration extrarénale. Une surveillance clinique et biologique intensive est nécessaire et la salicylémie doit être mesurée toutes les 4 à 6 heures tant que deux dosages successifs n'ont pas montré une concentration décroissante et inférieure à 400 mg/l. En cas de déshydratation extracellulaire, l'hémoconcentration entraîne une surestimation de la salicylémie. À l'inverse, la concentration plasmatique est sous-estimée si une recharge volémique trop rapide a produit une hémodilution.

Traitement

Dans les formes de gravité moyenne ou sévère, il existe souvent une déshydratation qui sera corrigée. L'acidose métabolique sera traitée si le pH artériel est inférieur à 7,20 par bicarbonate de sodium. Il faut veiller à la correction de la kaliémie. Tout patient présentant un trouble de conscience doit recevoir du glucosé : 50 à 100 ml de glucosé hypertonique à 30 %. Les convulsions sont traitées par du diazépam. L'hyperthermie est traitée par enveloppement humide (glaçage). Les indications d'une ventilation assistée au cours d'une intoxication salicylée peuvent résulter :

- d'une acidose mixte qui traduit l'épuisement respiratoire ;
- d'un trouble de la conscience, de convulsions.

L'alcalinisation des urines accroît l'élimination lorsque le pH urinaire est supérieur à 6. L'efficacité de la diurèse osmotique alcaline n'est pas supérieure à celle de la diurèse alcaline simple. Le but est d'obtenir un pH urinaire supérieur à 7,5 idéalement entre 8 et 8,5. Cela est obtenu par l'administration de 500 ml de bicarbonate isotonique en 2 h qui sera répétée selon la surveillance du pH urinaire. L'alcalinisation des urines est arrêtée lorsque la salicylémie devient inférieure à 400 mg/l. Il faut adjoindre 2 g de KCl par flacon de bicarbonate en raison de la fuite de potassium induite par l'alcalose.

Dans les formes graves avec salicylémie supérieure ou égale à 1 000 mg/l, l'épuration extrarénale permet à la fois de corriger la part métabolique d'acidose et d'accroître l'élimination du toxique.

Amisulpride (Solian®)

L'amisulpride est un puissant neuroleptique sédatif. Un coma, des convulsions, une rhabdomyolyse, une hyperthermie à 40 °C, une tachycardie, une instabilité tensionnelle et un allongement de l'espace QT d'évolution favorable ont été rapportés. Les manifestations rapportées pour des doses ingérées de l'ordre de 2 à 4 g sont un allongement du QT à l'ECG, une arythmie sinusale, un PR court, des extrasystoles ventriculaires et des torsades de pointes [9].

Anticholinergiques antiparkinsoniens : trihexyphénidyle (Artane®), tropatépine (Lepticur®)

L'intoxication se manifeste par un syndrome atropinique, avec mydriase aréactive, bouche sèche, rougeur de la face, parole bredouillante, rétention d'urine, hyperthermie et tachycardie sinusale. L'encéphalopathie associe une agitation, une confusion, des hallucinations et des convulsions. Au cours des intoxications graves : coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire et hyperthermie maligne et décès ont été observés. Le traitement est essentiellement symptomatique.

Il associe une décontamination digestive précoce par charbon activé, la mise en place d'une sonde urinaire est souvent nécessaire en raison de la rétention d'urine qui est source d'agitation. L'encéphalopathie des patients oblige souvent à un apport hydroélectrolytique par voie veineuse. L'agitation peut

être calmée par les benzodiazépines, les neuroleptiques et notamment les phénothiazines ne doivent pas être utilisés car ils sont susceptibles d'avoir un effet anticholinergique propre. En cas de fièvre élevée, un glaçage est indispensable. Les convulsions sont réduites par les benzodiazépines. L'intubation et la ventilation assistée sont nécessaires en cas de convulsions répétées. La physostigmine, inhibiteur réversible des cholinestérases, a un effet remarquable mais éphémère sur l'encéphalopathie et la tachycardie. Son utilisation est controversée.

Antidépresseurs polycycliques [10-12] : clomipramine (Anafranil®), dosulépine (Prothiaden®), amitriptyline (Laroxyl®)

La séméiologie de ces intoxications associe à des degrés divers trois syndromes, à savoir un syndrome neurologique sérotoninergique, un syndrome anticholinergique et un syndrome d'effet stabilisant de membrane. L'expression clinique de cette intoxication est donc neurologique et cardiovasculaire.

L'intoxication par antidépresseurs (ATD) se singularise par l'existence d'un temps de latence de 1 à 4 heures entre la prise médicamenteuse et l'apparition des premiers symptômes. L'existence de cette phase trompeuse doit être connue et l'absence de symptôme précoce ne doit pas faire sous-estimer la gravité de l'intoxication.

Signes neurologiques

La clinique est grandement modifiée par la prise associée, fréquente, des autres psychotropes.

Intoxication pure par antidépresseurs

Un coma est observé dans environ 60 % des cas. Il s'agit habituellement d'un coma de profondeur modérée avec agitation et syndrome pyramidal : hypertonie, hyperréflexie tendineuse et réflexe cutané plantaire en extension. Les clonies sont fréquentes. Des convulsions sont observées dans 11 à 20 % des intoxications ; elles sont parfois répétées et à l'origine d'un état de mal convulsif. Le coma est en règle résolutif en 24 à 48 heures. Le syndrome anticholinergique est alors au premier plan. Lors des intoxications pures par ATD, la dépression respiratoire est le plus souvent modérée.

Intoxications polymédicamenteuses

La prise associée de psychotropes modifie à la fois la profondeur du coma et la séméiologie. Il s'agit très souvent de comas profonds et la dépression respiratoire peut être importante. Lors de l'association avec des benzodiazépines, le coma est calme, hypotonique avec réflexes ostéotendineux diminués, les convulsions sont rares. En revanche, le syndrome atropinique n'est pas modifié.

Syndrome anticholinergique

Il a une grande valeur d'orientation diagnostique et peut précéder le coma. En son absence, il peut résumer le trouble de vigilance. Il est pratiquement constant au décours du coma (voir paragraphe « Effets stabilisants de membrane et flécaïne »).

Troubles cardiovasculaires

Ils associent des modifications de l'ECG et des perturbations hémodynamiques qui réalisent un syndrome d'effet stabilisant de membrane (voir paragraphe « Effets stabilisants de membrane et flécaïne ») associé à un effet anticholinergique.

Facteurs de gravité de l'intoxication par antidépresseurs tricycliques

La dépression respiratoire induite par les intoxications pures par ATD est habituellement modérée mais l'hypoxémie et l'hypercapnie sont des facteurs qui favorisent la survenue des troubles cardiaques.

Les convulsions sont habituellement précoces, elles peuvent survenir en l'absence de coma. Leur gravité résulte de deux

conséquences. Lorsqu'elles sont répétées, elles peuvent aboutir, à elles seules, à un arrêt cardiaque anoxique. Il faut souligner la particulière gravité de ces convulsions survenant chez le malade non intubé, à l'inverse, leur survenue sous ventilation assistée est habituellement sans conséquences à condition d'adapter le mode ventilatoire. Les convulsions favorisent la survenue de pneumopathies d'inhalation.

Il existe une relation dose-effet, il faut savoir se méfier de l'association à dose moindre de plusieurs antidépresseurs dont les effets cardiaques s'additionnent. Le syndrome anticholinergique, parfois accompagné de convulsions, apparaît dès l'ingestion de 500 mg chez l'adulte, 5 mg kg⁻¹ chez l'enfant. Les troubles de conduction cardiaque apparaissent à des doses de l'ordre de 1 g chez l'adulte, de 10 mg kg⁻¹ chez l'enfant. Le pronostic vital est engagé, même avec un traitement adapté au-delà de 2 g chez l'adulte, de 10 mg kg⁻¹ chez l'enfant. Il existe une valeur prédictive de la durée du QRS. Un élargissement du complexe QRS égal ou supérieur à 0,16 s est significativement corrélé à la survenue de convulsions et de troubles cardiovasculaires graves.

De nombreux travaux ont essayé de corréler la gravité de l'intoxication au taux plasmatique des ATD. Il existe une certaine relation mais celle-ci n'apparaît pas étroite et d'un intérêt moindre que l'approche clinique et électrocardiographique.

La gravité potentielle de l'association d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) aux antidépresseurs tricycliques est bien connue. Elle induit labilité tensionnelle, troubles thermiques et convulsions.

Antihistaminiques [13-16] : doxylamine [17] (Donormyl®), loratadine (Clarityne®), dexchlorphéniramine (dans Celestamine®), cétirizine (Zyrtec®)

L'intoxication peut être sévère, notamment chez l'enfant, à l'origine de :

- *troubles neuropsychiatriques* : agitation, hallucination, ataxie, incoordination, syndrome extrapyramidal, notamment avec les phénothiazines et les pipérazines. Coma avec les phénothiazines. Le risque majeur de cette intoxication, quel que soit le type d'anti-H₁, est la survenue de convulsions volontiers répétées et pouvant aboutir à un état de mal épileptique ;
- *syndrome atropinique* : mydriase, tachycardie, chaleur, rougeur du visage, sécheresse des muqueuses, rétention d'urine et fièvre qui peut être préoccupante chez l'enfant.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments très largement utilisés. À doses thérapeutiques, ils peuvent être responsables de nombreux effets indésirables dont certains sont très graves. Les principaux effets indésirables communs liés à la dose concernent le tube digestif et le rein alors que les réactions allergiques ou idiosyncrasiques peuvent prendre la forme commune, avec intolérance croisée très fréquente, sinon de règle, d'un syndrome de Fernand Widal (asthme à l'aspirine et aux autres AINS) ou d'une urticaire chronique. Il existe des interactions potentiellement dangereuses avec de nombreux médicaments. Très diffusés, ils sont souvent responsables d'intoxications aiguës.

Ibuprofène [18] (Advil®, Nureflex®, Nurofen®, Ibuprofène®, Rhinadvil®, Upfen®)

La posologie quotidienne maximale de l'ibuprofène est de 40 mg kg⁻¹ chez l'enfant. Les prises uniques de moins de 100 mg kg⁻¹ ne produisent généralement aucun symptôme. Des complications graves ne sont susceptibles d'être observées que pour des doses ingérées d'au moins 400 mg kg⁻¹. La plupart des intoxications aiguës par l'ibuprofène sont asymptomatiques (90 % chez l'enfant ; 50 à 60 % chez l'adulte). Lorsque des signes d'intoxication sont observés, ils sont généralement

bénins (douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, sensations vertigineuses, bourdonnements d'oreille, vision floue, diplopie, nystagmus, somnolence). Dans quelques cas, des complications plus graves ont été observées : coma profond, hypothermie, convulsions, pauses respiratoires (en particulier, chez les très jeunes enfants), acidose métabolique, hypotension, troubles de l'excitabilité cardiaque, insuffisance rénale aiguë.

Diclofénac (Voltarène®)

Les signes rapportés dans les quelques cas publiés sont des troubles digestifs, des acouphènes, une somnolence et une insuffisance rénale aiguë.

Acide niflumique (Nifluril®)

L'acide niflumique est potentiellement responsable d'intoxications graves. Les convulsions sont fréquentes. Souvent précédées de myoclonies, elles surviennent 0,5 à 12 heures après la prise. Elles peuvent se compliquer d'un coma, d'une acidose métabolique, d'une rhabdomyolyse, d'une insuffisance rénale aiguë, voire d'un arrêt cardiorespiratoire. Les autres manifestations observées au décours de surdosages sont des troubles digestifs et une hypoprothrombinémie.

Acide tiaprofénique (Surgam®), kétoprofène (Profénid®), flurbiprofène (Antadys®)

Les surdosages en kétoprofène peuvent provoquer des troubles digestifs, une dépression du système nerveux central, des convulsions et une acidose métabolique.

Naproxène (Apranax®)

Les intoxications aiguës par le naproxène sont généralement asymptomatiques ou bénignes. Les symptômes les plus souvent observés sont des troubles digestifs, des céphalées et une somnolence. Des complications plus graves ont rarement été rapportées : coma profond, convulsions, acidose métabolique, atteinte rénale (protéinurie et hématurie). Dans un cas, une hypoprothrombinémie, régressive sous vitamine K, a fait suite à la prise de 10 g de naproxène.

Benfluorex (Mediator®)

Ce médicament, dérivé des amphétamines, a des propriétés sympathomimétiques, mais sa toxicité, variable selon les individus, est bien moindre. Les signes neuropsychiques et cardiovasculaires sont très proches de l'intoxication par amphétamines. L'hyperthermie est possible et peut, chez l'enfant, être cause d'une déshydratation importante, d'autant qu'existent souvent des vomissements. La polypnée est fréquente.

Benzodiazépines

Depuis la mise sur le marché du chlórdiazépoxide en 1960, les benzodiazépines ont supplanté de nombreux médicaments dans leurs indications de médicaments hypnotique, anxiolytique, myorelaxant et anticonvulsivant. Elles sont devenues et restent les médicaments les plus fréquemment mis en cause dans les intoxications médicamenteuses, parfois seules, souvent associées (Tableau 9). Elles ont été rejointes par les molécules apparentées zolpidem et zopiclone [19, 20], qui n'ont pas montré une toxicité différente et répondent à l'antidote des benzodiazépines, le flumazénil.

Effets selon l'âge

Chez l'adulte

Les intoxications aiguës par benzodiazépines seules sont à l'origine d'un coma calme hypotonique, rarement très profond mais qui peut s'accompagner de complications respiratoires. Toutes les benzodiazépines potentialisent très fortement les effets dépresseurs du système nerveux central des autres psychotropes sans oublier l'alcool, avec le risque respiratoire que cela représente. Une bradycardie sinusale a parfois été observée au cours d'intoxications par le flunitrazépam et le loflazépate.

Tableau 9.

Benzodiazépines et apparentées les plus fréquemment en cause lors des intoxications. Données du centre antipoison de Paris.

Benzodiazépines	Bormazépam (Léxomil [®])
	Alprazolam (Xanax [®])
	Clonazépam (Rivotril [®])
	Diazépam (Valium [®])
	Clorazépate dipotassique (Tranxène [®] , Noctran [®])
	Lorazépam (Temesta [®])
	Prazépam (Lysanxia [®])
	Oxazépam (Seresta [®])
	Lormétazépam (Noctamide [®])
	Loprazolam (Havlane [®])
	Nordazépam (Nordaz [®])
	Clobazam (Urbanyl [®])
	Flunitrazépam (Rohypnol [®])
	Nitrazépam (Mogadon [®])
	Loflazépate (Victan [®])
	Tétrazépam (Myolastan [®] , Panos [®])
Médicaments apparentés	Zopiclone (Imovane [®])
	Zolpidem (Stilnox [®])

Une agitation, des hallucinations sont fréquentes avec le lorazépam au réveil du coma ou à la phase initiale.

Chez les sujets âgés

L'intoxication aiguë par les benzodiazépines est parfois responsable d'un coma peu profond, mais prolongé. La pérennisation de cet état s'accompagne de complications respiratoires tel un encombrement bronchique, une bronchopneumopathie de surinfection et nécessite une ventilation assistée souvent prolongée. Il existe chez ces patients une grande hypotonie musculaire pouvant être à l'origine de difficultés de sevrage du respirateur.

Chez l'enfant

L'intoxication accidentelle n'est pas exceptionnelle en raison de la grande disponibilité des benzodiazépines dans les foyers. Celle-ci est très souvent monomédicamenteuse. Le tableau clinique est par conséquent celui d'un coma calme, hypotonique, hyporéflexique.

L'intérêt clinique de la détection sanguine ou urinaire des benzodiazépines reste à définir.

Le flumazénil (Anexate[®]) est l'antagoniste spécifique des benzodiazépines. Il est efficace et bien toléré dans les intoxications pures. Il ne raccourcit pas la durée de l'intoxication mais en modifie l'expression clinique. L'utilisation de flumazénil expose principalement à trois risques :

- réendormissement : la durée d'action des benzodiazépines est supérieure à celle du flumazénil qui n'est que de l'ordre de 30 minutes ;
- apparition d'un syndrome de sevrage aigu, chez l'intoxiqué dépendant, lorsque la posologie de flumazénil est trop élevée ;
- apparition de convulsions traduisant soit un syndrome de sevrage, soit la levée de l'effet protecteur anticonvulsivant chez un épileptique, ou bien, plus fréquemment, en présence de toxiques convulsivants associés aux benzodiazépines, en particulier les antidépresseurs tricycliques.

Les limites de l'utilisation du flumazénil proviennent des risques de convulsions ou de troubles du rythme graves lors d'intoxications polymédicamenteuses associant des produits convulsivants dont les plus fréquents sont les antidépresseurs. C'est pourquoi l'interrogatoire de l'entourage, mais surtout l'examen clinique minutieux et l'analyse de l'électrocardiogramme sont des préalables à son utilisation. Lorsque le coma est compatible avec une intoxication aux benzodiazépines (coma calme, hypotonique, hyporéflexique) et l'ECG normal ou non évocateur d'une intoxication par antidépresseurs tricycliques, l'efficacité du flumazénil est probable, mais, surtout, le

risque de convulsions devient très faible. En revanche, lorsque le coma est non compatible avec une intoxication aux benzodiazépines (agité, hypertonique avec signes pyramidaux, pupilles en mydriase), et l'ECG très évocateur d'une intoxication par antidépresseurs (tachycardie $\geq 90/\text{min}$, allongement du QT, élargissement du QRS), l'efficacité est faible, voire nulle et le risque de convulsions élevé.

Le flumazénil est particulièrement utile comme test diagnostique lors d'un trouble de conscience, et pour éviter l'intubation lorsque celle-ci n'est pas souhaitable (insuffisant respiratoire chronique, personne âgée). Bien que le flumazénil ne possède pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant, son utilisation devant une intoxication pure par benzodiazépines mérite d'être discutée.

Modalités du traitement

Chez l'enfant

La dose de charge est de 0,01 mg/kg en intraveineuse (i.v.) lente toutes les 2 minutes jusqu'au réveil complet. L'entretien du réveil nécessite une perfusion continue, la dose horaire initiale est égale à la dose de charge totale efficace. Une surveillance en milieu de soins intensifs est impérative.

Chez l'adulte ou la personne âgée

La dose de charge se fait par injections successives de 0,1 mg en intraveineuse lente, répétées toutes les 2 minutes sans dépasser 1 mg. L'amélioration des troubles de la conscience doit être évaluée par les réponses aux ordres simples. Il ne faut pas chercher un réveil total et rapide ou utiliser des stimulations nociceptives qui sont susceptibles d'amplifier le réveil et d'inciter des réactions de refus. L'absence de réponse avec des doses de charge supérieures ou égales à 1 mg doit faire arrêter le flumazénil et rechercher une autre cause du coma. Le traitement d'entretien se fait en perfusion continue. La dose horaire en perfusion continue est égale à la dose de charge. Par exemple, si un patient a été réveillé par 0,3 mg, la dose d'entretien à la phase initiale est de 0,3 mg h⁻¹.

Il faut insister sur le fait que la perfusion continue de flumazénil n'autorise pas un allègement de la surveillance. Un patient traité par flumazénil doit être hospitalisé dans une unité offrant une surveillance clinique constante et rapprochée.

Soumission chimique

Les benzodiazépines de courte durée d'action ont été utilisées dans un but délictueux en raison de l'intense amnésie des faits récents qu'elles procurent (soumission médicamenteuse). Des patients peuvent consulter pour cette raison. Le problème médical est de réunir les éléments étayant la prise médicamenteuse : analyse toxicologique précoce pour montrer la présence de benzodiazépines dans l'organisme, électroencéphalogramme (EEG) à la recherche de rythmes rapides de type médicamenteux, et de noter soigneusement les éléments cliniques pouvant traduire des sévices (remise de documents, d'argent, confidences, actes sexuels).

Syndromes de sevrage

Les syndromes de sevrage aux benzodiazépines apparaissent d'autant plus fréquents qu'ils sont recherchés avec attention. Certains auteurs font état de la survenue d'un syndrome de sevrage chez 15 à 44 % des utilisateurs à long terme de benzodiazépines. Selon la demi-vie de la benzodiazépine, le syndrome de sevrage s'exprime 3 à 4 jours (jusqu'à 1 semaine) après l'interruption d'un traitement dont la durée minimale est de 4 à 6 semaines. Les circonstances de survenue du syndrome de sevrage peuvent être : soit un arrêt brutal, soit une diminution rapide de doses, soit le remplacement d'une benzodiazépine à demi-vie longue par une autre à demi-vie courte.

Les symptômes ne sont pas spécifiques et associent, à une phase précoce, l'apparition de céphalées, d'une insomnie, une inversion du rythme du sommeil qui doit éveiller l'attention notamment lors de l'hospitalisation d'un patient pour un problème intercurrent. Il existe fréquemment une hypersensibilité avec hyperacousie, photophobies, paresthésie, hyperosmie, hypersensibilité au toucher et à la douleur. Le patient se

plaint de vertiges et de spasmes musculaires. Ensuite, on observe l'apparition d'un syndrome confusionnel et au maximum la survenue de convulsions.

Le traitement repose sur la réadministration de la benzodiazépine, au mieux la benzodiazépine en question, sinon d'une molécule présentant une demi-vie d'élimination comparable.

L'arrêt des benzodiazépines doit toujours être progressif : il doit être étalé sur 4 semaines au moins, avec diminution par paliers.

β-lactamines : amoxicilline-acide clavulanique : cefpodoxime (Orelox®)

Avec les pénicillines ont été rapportés des troubles digestifs, des troubles neurologiques, une insuffisance rénale aiguë oligoanurique.

Buprénorphine haut dosage (Subutex®)

Les manifestations d'un surdosage en buprénorphine sont comparables à celles observées avec les autres dérivés morphinomimétiques. Une trentaine de cas de décès d'origine asphyxique ont été rapportés dans des séries autopsiques. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le mécanisme de toxicité de la buprénorphine : un surdosage, un mésusage et une synergie possible de l'association aux benzodiazépines, et notamment au flunitrazépam. La prise en charge de l'intoxication par la buprénorphine est surtout symptomatique, avec intubation et ventilation assistée en cas de coma ou de dépression respiratoire. En effet, les effets respiratoires ne sont pas réversibles par la naloxone en raison de la haute affinité de la buprénorphine pour ses récepteurs. En raison de l'interaction suspectée entre buprénorphine et benzodiazépines, l'intérêt du flumazénil mériterait d'être précisé.

Bupropion (Zyban®) [21-23]

Le chlorhydrate de bupropion est commercialisé en France depuis septembre 2001. Il faut noter que bupropion est une appellation anglo-saxonne : la véritable dénomination commune internationale (DCI) est amfébutamone. Le bupropion possède une activité pharmacologique multiple : il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradréline, de la dopamine et, dans une moindre mesure, de la sérotonine, il possède aussi une faible activité anticholinergique.

Afin d'évaluer la toxicité du bupropion lors de surdosages, une étude prospective a été effectuée au centre antipoison de Marseille durant la première année de commercialisation de ce produit en France (période d'étude du 1^{er} octobre 2001 au 30 septembre 2002). Les résultats de cette étude paraîtront bientôt dans la revue *Thérapie* [24]. On note que la marge thérapeutique est très étroite, puisque des signes cliniques marqués durant 8 à 12 heures (état d'agitation, tremblements et trémulations, vertiges et tachycardie), ont été observés chez des enfants ayant ingéré un seul comprimé ou chez des patients traités ayant absorbé par erreur deux comprimés en une seule prise. Lors des surdosages volontaires, l'ingestion de 1,5 à 2,5 g de bupropion a été responsable de troubles neuropsychiques à type d'agitation, de confusion et d'hallucinations visuelles et/ou auditives durant 12 à 48 heures. L'ingestion de doses supérieures ou égales à 3 g a toujours entraîné des convulsions apparaissant entre la 2^e et la 10^e heure après la prise. Ces convulsions ont régressé rapidement sous benzodiazépine. Depuis la fin de cette étude, un cas de décès a été déclaré au centre antipoison de Marseille au mois de novembre 2002 par un service de médecine légale : un homme de 26 ans a été retrouvé mort à son domicile. Il présentait une importante lésion de morsure de la langue, d'abondantes traces de salivation et d'émission d'urine faisant évoquer des crises convulsives généralisées. L'étude des emballages et blisters répandus autour de lui a permis d'évaluer la prise à 10 comprimés de Nurofen® 200, 10 comprimés de Lexomil® et 50 comprimés de Zyban® (soit moins que le contenu d'une boîte du commerce), auxquels s'ajoutent 13 dispositifs transdermiques à base de nicotine soigneusement appliqués sur le torse.

Trois autres publications décrivent des séries importantes : une étude multicentrique des centres antipoison américains rapportant 58 observations de surdosage sur 3 ans, un travail du centre antipoison de Londres sur 109 dossiers dont 50 bien documentés [25], et une « méta-analyse » canadienne sur 116 observations de surdosage décrits dans des articles nord-américains. Ces trois publications retrouvent globalement les mêmes résultats avec, lors de surdosages volontaires, 20 à 25 % de trémulations, 20 à 25 % de convulsions et 40 à 50 % de tachycardie. Lors de prises supérieures à 3 g, les convulsions sont systématiquement décrites, y compris lorsque les patients absorbent aussi des benzodiazépines. En revanche, les auteurs insistent sur l'efficacité des benzodiazépines dans le traitement des convulsions qui peuvent être récurrentes ou retardées lors d'ingestion de formes à libération prolongée. La toxicité cardiaque paraît être modérée puisqu'en dehors de la tachycardie, il est décrit de façon tout à fait exceptionnelle des troubles de la conduction cardiaque et des cas d'hypotension artérielle transitoire.

Carbamazépine (Tégréto®) [26]

L'intoxication aiguë par la carbamazépine est à l'origine d'un coma prolongé. Le coma peut être profond et s'accompagner de signes pyramidaux et anticholinergiques. Les convulsions sont fréquentes, la dépression respiratoire peut être importante. Des troubles cardiaques ont été rapportés à type d'effet atropinique et d'effet stabilisant de membrane (voir paragraphe « Effets stabilisants de membrane et flécaïne »).

Quelques cas d'hypokaliémie et d'hyponatrémie de dilution associés à des convulsions ont été observés, parfois de façon retardée (19^e heure). De rares cas de la littérature décrivent la survenue d'une pancréatite aiguë. Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre-indications. Les doses répétées de charbon activé pourraient être utiles en respectant ses contre-indications [27].

Chlore et dérivés (vapeurs)

Chlore

Ce gaz, faiblement soluble dans l'eau, développe une causticité pour l'arbre trachéobronchique et le poumon profond par son effet oxydant. Il se transforme en milieu aqueux en acide chlorhydrique. C'est un gaz très diffusible qui peut être à l'origine d'intoxications industrielles mais aussi domestiques lorsqu'il y a eu mélange intempestif d'hypochlorite (eau de Javel) et d'acides (détartrants de cuvette de WC par exemple). Le mélange d'eau de Javel avec des produits ammoniacaux provoque un dégagement de chloramine dont les risques sont identiques à ceux induits par le chlore.

Pour des concentrations atmosphériques de 3 ppm pendant 5 minutes, on observe une irritation conjonctivale et des muqueuses du rhinopharynx.

Au-delà de 6 ppm et suivant la durée de l'exposition, les manifestations sont plus sévères : le simple « coup de chlore » correspond à une bouffée brève entraînant des manifestations à type de toux douloureuse, barre constrictive thoracique, céphalées et vomissements. La récupération se fait en quelques heures. À un degré de sévérité de plus, l'alvéole pulmonaire est atteinte et à une phase initiale de suffocation succède un œdème pulmonaire parfois retardé. L'évolution peut se faire vers la mort dans un tableau de syndrome de détresse respiratoire aigu ou vers la régression lente des troubles avec parfois séquelles fonctionnelles respiratoires.

L'inhalation symptomatique de vapeurs chlorées peut être secondairement responsable de l'induction d'un asthme que les caractéristiques permettent d'intégrer dans le cadre du syndrome décrit par Brooks sous le nom de *reactive airway dysfunction syndrome* (RADS). Cela explique la nécessité de revoir en consultation toute personne ayant présenté des symptômes lors d'une exposition au chlore.

Le traitement d'urgence consiste en une évacuation hors de l'atmosphère contaminée, le repos total, l'administration

d'oxygène au masque et de bronchodilatateurs en spray ou par voie veineuse selon la gravité. Une surveillance clinique, fonctionnelle respiratoire et radiologique à l'hôpital s'impose en cas de suffocation initiale, même transitoire. En milieu de réanimation, le traitement de l'œdème aigu du poumon caustique fait appel à la ventilation assistée avec pression positive ; l'efficacité des corticoïdes n'est pas démontrée.

Chloroquine (Nivaquine[®], Savarine[®]) [28]

L'intoxication par la chloroquine est fréquente et grave. Le tableau clinique initial est faussement rassurant. La gravité de cette intoxication est directement liée à la dose ingérée. Le pronostic de cette intoxication a été transformé par un protocole thérapeutique agressif associant la perfusion d'adrénaline, la mise sous ventilation assistée et l'administration de fortes doses de diazépam. La Savarine[®] associe proguanil et chloroquine dans un rapport 200/100 mg par comprimés. Il n'existe pas de données concernant un surdosage simultané aux deux principes actifs. La toxicité liée au surdosage est déterminée en fonction de la dose de chloroquine.

La dose de chloroquine considérée comme dangereuse est de l'ordre de 3 g. Une dose supérieure à 5 g est mortelle en l'absence de traitement. Contrairement à la plupart des intoxications, l'évaluation de la dose ingérée est assez fiable car le patient est souvent conscient, et n'a ingéré que de la chloroquine. Les troubles digestifs et neurosensoriels ont une valeur d'alarme. Toute la gravité est liée aux perturbations cardiovasculaires. Le tableau initial est souvent faussement rassurant, et l'arrêt cardiocirculatoire peut survenir de façon précoce et brutale.

Troubles digestifs

Les vomissements sont fréquents. Lorsqu'ils sont très précoces (moins de 1 heure), ils peuvent diminuer la quantité de chloroquine réellement absorbée. Plus tardifs, ils exposent au risque d'inhalation. Une diarrhée est parfois notée.

Signes neurosensoriels

Les intoxications aiguës par la chloroquine sont à l'origine d'une symptomatologie cochléovestibulaire et oculaire : diminution de l'acuité visuelle, modification du champ visuel, vision floue, acouphènes, vertiges. Ils ont une valeur d'alarme. Les signes oculaires des intoxications aiguës sont spontanément réversibles. Les signes neurologiques comprennent des céphalées, une agitation, une obnubilation, voire un coma ou des crises comitiales. Ces deux derniers symptômes s'accompagnent le plus souvent d'une défaillance hémodynamique.

Signes cardiovasculaires

La chloroquine a un puissant effet stabilisant de membrane (voir paragraphe « Effets stabilisants de membrane et flécaïne »). Une asystolie ou une fibrillation ventriculaire peuvent survenir de façon précoce et brutale, expliquant toute la gravité de cette intoxication.

Effets respiratoires

Une hypoxie a été rapportée dont le mécanisme est souvent plurifactoriel. Elle favorise les troubles du rythme, à l'origine d'un arrêt cardiocirculatoire ou d'un collapsus.

Troubles hydroélectrolytiques et acidobasiques

L'hypokaliémie est un reflet de la gravité de l'intoxication. Celle-ci peut être extrêmement profonde, jusqu'à 0,8 mmol/l dans notre expérience. Elle est secondaire au transfert intracellulaire de potassium et se normalise rapidement en 48 heures. Il existe par ailleurs une acidose lactique, témoin de l'hypoperfusion tissulaire, même en l'absence de signes nets de collapsus.

Évaluation initiale de la gravité

Trois paramètres (Tableau 10) permettent l'évaluation en urgence de la gravité d'une intoxication : la dose de chloroquine

Tableau 10.

Facteurs pronostiques de l'intoxication par la chloroquine.

	DSI*	PAS	DQRS
Grave	≥ 4 g ou	< 100 mmHg ou	> 0,10 s
Intermédiaire	2 ≤ DSI < 4 g et	≥ 100 mmHg et	≤ 0,10 s
Bénigne	< 2g et	≥ 100 mmHg et	≤ 0,10 s

DSI : dose supposée ingérée ; PAS : pression artérielle systolique ; DQRS : durée des complexes QRS.

ingérée (> 4 g), la baisse de la pression artérielle systolique (≤ 100 mmHg) et l'élargissement des complexes QRS (≥ 0,12 s), auxquels il faut ajouter l'existence de troubles du rythme.

Le traitement doit être adapté à la gravité de l'intoxication.

Administration de charbon activé

Elle se conçoit dans l'heure qui suit l'ingestion et doit être réalisée chez un patient conscient, en l'absence de facteurs de gravité ou bien après intubation, ventilation et traitement associant adrénaline et diazépam, en présence des facteurs de gravité.

Traitement symptomatique et spécifique

Pour les formes sans facteurs de gravité, une surveillance en unité de soins intensifs s'impose pour surveillance continue de l'ECG et de la pression artérielle. Toute aggravation, et notamment l'apparition de signes de gravité, doit faire discuter la mise en route du traitement des formes sévères.

Le traitement des formes sévères doit débuter le plus précocement possible, à la phase préhospitalière. Il nécessite donc un transport médicalisé. Le protocole thérapeutique associe :

- adrénaline i.v. à la seringue électrique 0,25 µg kg⁻¹ min⁻¹ augmentée par paliers de 0,25 µg kg⁻¹ min⁻¹, et adaptée à la pression artérielle ;
- diazépam : 2 mg kg⁻¹ i.v. en 30 minutes suivi de 2 à 4 mg kg⁻¹ 24 h⁻¹ à la seringue électrique. Le bénéfice du diazépam, qui a été suggéré au travers des modèles expérimentaux, reste discuté en clinique. Il ne doit, en aucune manière, retarder la mise sous adrénaline et doit systématiquement être accompagné d'une intubation-ventilation assistée, pour éviter les risques d'inhalation ;
- intubation et ventilation mécanique. Le protocole d'induction doit éviter le thiopental, en cas d'instabilité hémodynamique il doit être remplacé par l'étomidate. Les sédatifs et anesthésiques choisis doivent tenir compte des interactions possibles avec le diazépam.

Le lactate de sodium molaire en perfusion peut permettre de traiter un élargissement des complexes QRS supérieur ou égal à 0,16 s. Dans les formes graves, réfractaires au traitement médical bien conduit, l'assistance circulatoire périphérique améliore le pronostic vital. Elle est cependant réservée à des centres spécialisés (voir paragraphe « Effets stabilisants de membrane et flécaïne »).

Clobutinol [29]

Il s'agit d'un antitussif non opiacé dépourvu d'action dépressive sur la respiration. Le surdosage provoque vertiges, agitation et/ou somnolence, myosis, vomissements, hypertonie musculaire, tremblements, convulsions (Tableau 11).

Codéine (Codéine[®], Codoliprane[®], Néo-Codion[®])

Utilisés pour ses propriétés sédatives de la toux, la codéine, opiacé naturel, induit, lors d'une intoxication aiguë, une dépression respiratoire qui peut être sévère. Les autres symptômes observés sont une somnolence, une ataxie, un myosis, des vomissements et très souvent un rash cutané. Des décès ont été rapportés aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. La naloxone permet de corriger la dépression respiratoire. Chez l'enfant, la dose initiale de naloxone est de 0,01 mg kg⁻¹.

La codéine peut être associée au paracétamol qui nécessite un traitement spécifique.

Tableau 11.

Relation dose-effet lors des surdosages en clobutinol.

DSI en mg/kg	Niveau d'intoxication	Symptômes
5 ≤ DSI ≤ 10	Léger	Nausées, vomissements, troubles du sommeil, somnolence, hypertonie musculaire
10 ≤ DSI ≤ 20	Modéré	Tremblement, hallucinations, troubles de l'équilibre, tachycardie
20 ≤ DSI	Sévère	Convulsion

DSI : dose supposée ingérée.

Corticoïdes : prednisolone (Solupred®), prednisone (Cortancyl®), bétaméthasone plus dexchlorpheniramine (Celestamine®)

Lors d'intoxications aiguës, il n'a pas été rapporté de manifestations autres que digestives. Il faut prêter attention aux principes actifs associés ex. : dexchlorphéniramine de la Celestamine® (antihistaminique).

Dakin®

La conduite à tenir est identique à celle qui concerne l'ingestion d'eau de Javel.

Dextropropoxyphène (Di-Antalvic®, Propofan®)

La dose toxique, variable selon la tolérance du sujet, est de 500 mg environ chez l'adulte. L'intoxication aiguë par ce dérivé de la méthadone présente certaines particularités. La dépression respiratoire induite par le dextropropoxyphène n'est corrigée que par de fortes doses de naloxone. Des convulsions sont fréquemment observées. Le dextropropoxyphène a une toxicité cardiaque sévère qui résulte de son effet stabilisant de membrane (voir paragraphe « Effets stabilisants de membrane et flécaïne »). En cas de collapsus cardiovasculaire sévère, après optimisation du traitement médical, il faut envisager une assistance circulatoire périphérique. Enfin, le dextropropoxyphène est associé à du paracétamol dans certaines spécialités (Di-Antalvic®, Propofan®).

Dihydroergotamine (Seglor®)

L'intoxication aiguë peut résulter d'un surdosage volontaire ou accidentel, mais l'ergotisme aigu peut apparaître alors que les posologies sont respectées, faisant discuter une sensibilité individuelle particulière. De nombreux médicaments sont capables de provoquer un ergotisme lors d'associations médicamenteuses. Le tableau clinique associe des nausées, des vomissements, un syndrome ischémique des extrémités, des myalgies, une gangrène. Des céphalées, une obnubilation, un délire, des convulsions, une hémiplégie ont été décrits ; le coma est rare. Une insuffisance rénale et une insuffisance coronaire aiguë ont été également rapportées.

Le traitement associe l'arrêt des médicaments en cas d'interaction médicamenteuse, du charbon activé en cas d'intoxication aiguë si le patient est vu dans l'heure qui suit l'ingestion. Le traitement anti-ischémique associe hydratation, antalgiques et vasodilatateurs. De nombreux médicaments vasodilatateurs ont été proposés : trinitrine en perfusion continue, nifédipine, nitroprussiate, nitroglycérine, prazosine ou captopril. Les convulsions sont traitées par diazépam ou clonazépam.

Disulfiram (Espéral®)

L'intoxication aiguë est à distinguer de l'effet antabuse induit par l'ingestion d'alcool associée à celle de disulfirame.

Intoxication aiguë

Elle est marquée par l'apparition progressive de troubles neurologiques. L'intoxication aiguë chez l'enfant est à l'origine

d'une léthargie, d'une somnolence, d'une asthénie, d'une hypotonie et de vomissements qui apparaissent 12 heures après l'ingestion. L'évolution des troubles de conscience peut aller jusqu'au coma. Il existe une hypotonie et une aréflexie tendineuse. En l'absence de coma, la faiblesse musculaire et une ataxie peuvent être observées. Fréquemment, on observe une déshydratation, une tachycardie modérée et une polypnée. Sur le plan biologique, on note une cétonurie. Le tableau clinique peut évoquer un syndrome de Reye, mais les transaminases et l'ammoniémie sont normales. Des séquelles ont été observées chez l'enfant au décours d'intoxications aiguës à type de retard mental et de troubles de la marche.

Chez l'adulte, l'intoxication aiguë est symptomatique pour une dose ingérée de l'ordre de 3 g avec apparition progressive d'une confusion, d'une agitation, de crises convulsives, voire d'un coma. Dans un cas ont également été observés successivement un syndrome pyramidal puis un syndrome extrapyramidal au décours d'une intoxication aiguë par 20 g de disulfirame. Des examens tomodensitométriques répétés sur 4 mois montraient la persistance d'images hypodenses capsulolenticulaires. Une hépatite aiguë fulminante a été rarement rapportée.

Effet antabuse

Le disulfirame bloque le métabolisme de l'éthanol au stade d'acétaldéhyde qui est considéré comme l'agent responsable des manifestations aiguës. L'intoxication mixte par alcool et disulfirame est à l'origine de malaises avec céphalées, bouffées de chaleur, nausées et vomissements. Dans les formes graves, coma éventuellement convulsif et collapsus cardiovasculaire ont été observés. Des hypoglycémies graves peuvent survenir. Au cours d'un effet antabuse a été rapporté l'apparition à la 12^e heure d'un infarctus du myocarde en l'absence de collapsus cardiovasculaire. Une neuropathie extensive a été décrite, la ponction lombaire montrait une protéinorachie élevée sans réaction cellulaire au décours d'une intoxication mixte par alcool-disulfirame chez une patiente préalablement traitée par disulfirame.

Le traitement d'un effet antabuse est symptomatique : perfusions de glucose, remplissage vasculaire, intubation, ventilation assistée, diazépam en cas de convulsions. Il existe un traitement spécifique, le fomépizole, inhibiteur de l'alcool déshydrogénase hépatique, qui bloque le métabolisme de l'alcool, empêchant ainsi l'accumulation d'acétaldéhyde. Il a été démontré qu'une seule dose de 7 mg/kg de fomépizole par voie intraveineuse lente corrige les manifestations cardiovasculaires de l'effet antabuse et diminue les concentrations sanguines d'acétaldéhyde dans des valeurs normales.

Dompéridone (Motilium®, Peridys®)

Les butyrophénones sont des neuroleptiques incisifs. L'intoxication aiguë par butyrophénones est à l'origine de syndromes extrapyramidaux diffus ou localisés (faciotronculaires). Des crises oculogyres sont observées surtout chez l'enfant. Les butyrophénones peuvent être à l'origine de troubles de conscience. Toutefois, un coma profond doit faire rechercher une prise associée de psychotropes. Une diminution de la pression artérielle, expliquée le plus souvent par une vasoplégie, ainsi qu'une dépression respiratoire modérée, peuvent être observées. Des arrêts cardiorespiratoires ont été notés après administration intraveineuse directe et rapide. Dans quelques cas, des troubles cardiaques de la conduction et de l'excitabilité ont été rapportés avec la dompéridone administrée par voie parentérale. Un enfant de 4 mois traité par dompéridone pour reflux gastro-œsophagien a présenté un allongement du QT après administration orale qui a disparu à l'arrêt du médicament [30].

Les butyrophénones peuvent provoquer un syndrome malin des neuroleptiques.

Une décontamination gastro-intestinale sera réalisée précocement en respectant ses contre-indications. Les syndromes extrapyramidaux diffus ou focalisés sont corrigés par l'étybenzotropine ou la trihexiphénidyle.

Eau de Javel ^[31]

Composition

L'eau de Javel est une solution d'hypochlorite de sodium, de potassium ou de calcium, utilisée comme agent de blanchiment et comme désinfectant. Elle est présentée en solutions concentrées (berlingots ou flacons à 48° chlorométriques) ou diluées (bouteilles à 12° chlorométriques ou moins). Certaines préparations sont additionnées de soude ou de potasse, pour les stabiliser et pour augmenter leur pouvoir décapant.

Toxicité

Solution concentrée

La solution concentrée est un caustique majeur. En cas d'ingestion, elle est responsable d'ulcérations, de perforations et d'hémorragies digestives. À terme, les lésions du tractus digestif supérieur peuvent évoluer vers la sténose. Les prises massives d'eau de Javel peuvent, en outre, être responsables d'hyperchlorémie et d'hypernatrémie ou d'hyperkaliémie, selon que l'hypochlorite est de sodium ou de potassium.

Solution diluée

Les solutions diluées sont simplement irritantes, à condition qu'elles ne soient pas additionnées de soude ou de potasse, ce dont il faut s'assurer auprès d'un centre antipoison ou en mesurant le pH de la solution. Les solutions dont le pH est supérieur à 12 doivent être considérées comme des bases fortes et leur ingestion devra être prise en charge comme celle d'une base caustique. L'ingestion des préparations dont le pH est inférieur à 12 est suivie d'une sensation de brûlure buccale, rétrosternale et épigastrique, de nausées et de vomissements. À l'examen, les muqueuses digestives sont simplement érythémateuses. Le traitement consiste à administrer à la victime des pansements digestifs (trois fois par jour, pendant 3 jours).

Projections oculaires

Les projections oculaires entraînent une hyperhémie conjonctivale et une douleur locale immédiates. Si le contact est prolongé, l'eau de Javel, même diluée, est responsable d'ulcérations des muqueuses oculaires. Le traitement consiste à réaliser un lavage abondant (10 à 15 minutes) à l'eau, aussi précocement que possible. Si, au décours de l'évacuation, il persiste une hyperhémie conjonctivale, il est nécessaire d'effectuer un examen soigneux à la lampe à fente et un test à la fluorescéine pour faire le bilan des lésions qui seront traitées symptomatiquement.

Ecstasy ^[32-35]

L'ecstasy est le 3,4-méthylène dioxyméthamphétamine (MDMA). Les effets cliniques du MDMA dépendent de la dose. La dose moyenne utilisée est de 1 comprimé (120 mg). Les effets les plus fréquemment rapportés sont une facilité de rapprochement avec les autres, l'insouciance, l'euphorie, une confiance en soi-même et un état de bonheur avec un esprit ouvert. Les patients se présentent comme sensuels et diserts. Il n'est pas rapporté de distorsion du réel, très caractéristique des hallucinogènes. L'ecstasy est à l'origine d'effets secondaires : certains sont mineurs et donc acceptés par les utilisateurs alors que d'autres sont majeurs et sont sources d'hospitalisation. La sévérité des effets secondaires augmente avec la quantité totale consommée et la fréquence d'utilisation. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont : une perte d'appétit, une bouche sèche, une tachycardie, une tension des mâchoires, des grincements des dents, une impression de chaud et froid, des sueurs et une moiteur des mains, une mauvaise concentration, une insomnie, une envie impérieuse d'uriner, etc.

Des décès ont été rapportés sans relation apparente avec un surdosage. Le tableau clinique est celui d'une hyperthermie maligne avec une température centrale pouvant dépasser les 43 °C associée à des convulsions, une rhabdomyolyse, une coagulopathie, une insuffisance rénale aiguë et une hépatite cytolytique. Ces troubles surviennent chez des sujets jeunes sans

Tableau 12.

Doses supposées ingérées devant faire craindre à une phase précoce l'apparition de troubles cardiovasculaires graves susceptibles de nécessiter une assistance circulatoire périphérique.

Acébutolol	> 1,5 g
Amitriptyline	> 2 g
Carbamazépine	> 10 g
Chloroquine	> 4 g
Clomipramine	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 500 mg
Dosulépine	> 1,25 g
Flécaïnone	> 1,5 g
Maprotiline	> 3 g
Propranolol	> 2 g

antécédent lors d'une soirée en boîte de nuit à la suite d'une danse soutenue. La physiopathologie ferait intervenir une hyperproduction de chaleur impossible à éliminer.

Le traitement de l'hyperthermie maligne est symptomatique : réhydratation, anticonvulsivant, refroidissement par des moyens physiques, voire cyproheptadine si nécessaire (et même inhibiteurs de la recapture de la sérotonine).

Effet stabilisant de membrane et flécaïne

De très nombreux médicaments possèdent un effet stabilisant de membrane, et pas seulement les antiarythmiques de classe I. Lors de ces intoxications, la toxicité est étroitement liée à la dose supposée ingérée qui représente un facteur pronostique connu souvent dès la prise en charge initiale (Tableau 12). L'intoxication grave par médicament à effet stabilisant de membrane est à l'origine d'un tableau clinique associant des troubles neurologiques, respiratoires, cardiovasculaires et métaboliques. Le coma est volontiers convulsif, il manque lors des intoxications par les antiarythmiques et les β -bloquants. La dépression respiratoire liée au coma est habituellement modérée, en l'absence de médicament associé. Les intoxications graves par les β -bloquants lipophiles (ex. : propranolol) peuvent provoquer une apnée centrale. L'hypoxie et l'acidose aggravent l'effet stabilisant de membrane. Il s'y associe dans les formes graves une part d'acidose métabolique de type lactique, une hypokaliémie de transfert, précoce et transitoire. Cette hypokaliémie est particulièrement marquée dans les intoxications graves par la chloroquine. Une kaliémie inférieure à 2 mmol/l est fréquemment observée lors des intoxications graves. Une hypoglycémie a été quelquefois rapportée lors des intoxications par le dextropropoxyphène et les β -bloquants. L'effet stabilisant de membrane observé lors des intoxications par la flécaïne est particulièrement sévère. Les troubles de la conduction (bradycardie, asystole, blocs, etc.) semblent plus fréquents que les troubles du rythme (tachycardie ou fibrillation ventriculaire, torsade de pointes...). Les vomissements sont fréquents. Des convulsions sont possibles. Les signes d'accompagnement ont une valeur d'alarme et donnent une orientation étiologique :

- troubles neurosensoriels (vertiges, troubles visuels) : quinine, chloroquine ;
- coma : antidépresseurs tri- et tétracycliques, phénothiazines (thioridazine), phénytoïne, dextropropoxyphène ;
- convulsions : antidépresseurs tri- et tétracycliques, dextropropoxyphène, chloroquine ;
- syndrome cérébelleux : phénytoïne ;
- hypoglycémie : dextropropoxyphène, β -bloquants ;
- bradycardie marquée : β -bloquants à effet stabilisant de membrane ;
- tachycardie sinusale anticholinergique : antidépresseurs, quinine.

Les troubles cardiovasculaires associent des effets directs et indirects. L'effet cardiaque indirect résulte des propriétés anticholinergiques de certains médicaments à effet stabilisant de membrane (antidépresseurs polycycliques) et provoque une tachycardie sinusale. Les effets directs résultent de l'effet stabilisant de membrane sur les cellules myocardiques et les

cellules musculaires lisses. À ces modifications électrophysiologiques s'associe un collapsus essentiellement cardiogénique mais avec toujours une composante de vasoplégie artérielle. Dans les formes graves, un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte peut être observé, en l'absence d'inhalation. Il apparaît entre 36 et 48 heures.

Le traitement des intoxications graves est bien codifié, il fait appel à un traitement symptomatique, un traitement spécifique et une décontamination gastro-intestinale. Aucune étude n'a jamais établi l'efficacité de l'épuration extrarénale dans ces intoxications. Le traitement symptomatique bien conduit est primordial et repose sur la ventilation artificielle en cas de coma, convulsions ou défaillance hémodynamique même du sujet conscient, un remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes en cas de choc, l'administration de bicarbonate ou lactate ou bicarbonate de sodium molaire en cas de complexes QRS larges (> 0,12 s) et de collapsus. Leur utilisation est recommandée lorsque la durée des complexes QRS est supérieure à 0,12 s. La dose de 250 ml (+ 1,5 g de KCl par flacon) peut être répétée si les complexes QRS ne s'affinent pas. La quantité totale de bicarbonate ne peut cependant dépasser 1 l/24 h en raison de la forte surcharge hydrosodée qu'elle induit. Des données expérimentales chez le chien suggèrent que, lors d'une intoxication aiguë par le propranolol avec élargissement des complexes QRS, le bicarbonate de sodium molaire n'a pas d'effet significatif. Dans un modèle d'intoxication chez le rat par la chloroquine, le bicarbonate de sodium molaire a un effet significatif sur la durée des QRS mais pas sur la pression artérielle. En cas de collapsus associé, si les sels de sodium molaire sont inefficaces ou seulement partiellement efficaces, le recours aux catécholamines doit être précoce. Les catécholamines sont prescrites en cas de collapsus persistant malgré le bicarbonate molaire ou bien en présence d'un collapsus sans élargissement des complexes QRS. La catécholamine de référence est l'adrénaline à la dose initiale de 1 mg h⁻¹ chez l'adulte, éventuellement associée à la noradrénaline lorsqu'une étude hémodynamique révèle une composante de vasoplégie artérielle insuffisamment corrigée. L'utilisation d'autres catécholamines est possible, en seconde intention selon le tableau hémodynamique observé, éventuellement après documentation par échocardiographie ou hémodynamique invasive. L'entraînement électrosystolique est inefficace en cas de trouble de la conduction intraventriculaire. L'hypokaliémie résultant d'un transfert ne nécessite pas de correction. Un bloc auriculoventriculaire du premier degré peut s'associer à l'élargissement des complexes QRS lors des intoxications par antidépresseurs tricycliques, il résulte d'un bloc infrahissien, intraventriculaire, qui n'est pas corrigé par l'entraînement électrosystolique. Il peut être de degré plus élevé pour les médicaments antiarythmiques et les β -bloquants, pouvant faire discuter l'entraînement électrosystolique. En fait, dans notre expérience chez le sujet à cœur sain, quand il existe un bloc auriculoventriculaire de haut degré, il s'y associe une altération majeure de l'inotropisme qui impose le recours aux catécholamines chronotropes positives, voire à l'assistance circulatoire. En cas de troubles du rythme ventriculaire, les antiarythmiques à effet stabilisant de membrane sont à proscrire car ils majorent les signes d'intoxication. La mauvaise tolérance hémodynamique d'un trouble du rythme ventriculaire conduit souvent aux chocs électriques externes. Dans notre expérience, le sulfate de magnésium est efficace pour prévenir les récurrences. Cette combinaison thérapeutique est efficace dans la majorité des intoxications par effet stabilisant de membrane. Cependant, pour quelques intoxications particulièrement sévères, il est insuffisant, aboutissant au décès du patient (Tableau 13). Lors de ces intoxications graves par médicament à effet stabilisant de membrane, réfractaires au traitement médical, il faut discuter l'indication de l'assistance circulatoire. Les indications de l'assistance circulatoire sont maintenant bien définies.

Avec ces critères, le décès peut être prédit avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 90 %, mais, attention, lorsque le patient atteint ces critères, le décès survient dans les 4 à 6 heures qui suivent.

Tableau 13.

Mortalité des intoxications par médicaments à effet stabilisant de membrane ayant nécessité l'administration d'adrénaline. Réanimation médicale et toxicologique du groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal. Période 1996-2001.

Toxiques	Nombre de cas	Nombre de décès	Mortalité
Chloroquine	63	17	27%
Antidépresseurs	40	11	28%
B-bloquants	23	5	22%
Flécaïne	8	4	50%
Cocaïne	3	1	33%
Total	137	38	28%

“ Mise au point

Indications de l'assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications par médicaments à effet stabilisant de membrane

L'assistance circulatoire périphérique est indiquée en raison de l'existence :

- soit d'un arrêt cardiaque persistant à l'admission en réanimation (100 % de décès) ;
- soit d'un état de choc réfractaire défini par la survenue dans les 24 premières heures ;
- d'une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ;
- malgré l'administration de 375 ml de bicarbonate molaire :
 - associé à plus de 3 mg/h d'adrénaline ou noradrénaline ;
 - pour les β -bloquants au moins 5 mg h⁻¹ de glucagon ;
- avec une défaillance d'organe définie soit par un rapport PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, soit par une insuffisance rénale objectivée par une anurie ou une augmentation de la créatininémie supérieure à 90 μ mol/l chez la femme et 120 μ mol/l chez l'homme ;
- et une preuve de l'origine cardiogénique du choc (les chocs vasoplégiques ne sont pas des indications d'assistance circulatoire).

Éthanol

La phase initiale de l'intoxication alcoolique aiguë est faite d'incoordination motrice, d'agitation et parfois d'agressivité. Il existe des vomissements, une polyurie. L'examen, souvent difficile, montre un trouble de la parole, un syndrome cérébelleux. À ce stade, il faut surveiller ce patient qui est surtout menacé d'accident de la voie publique. En l'absence de phénomène de tolérance, il existe un certain parallélisme entre la dose ingérée et le tableau clinique. Le coma est d'abord agité puis calme, hypotonique sans signe de localisation. L'évolution non compliquée, sous traitement, d'une intoxication alcoolique aiguë, est favorable et est marquée par le réveil dans un délai maximum de 24 heures. Toute ivresse qui dure plus de 24 heures doit faire mettre en doute le diagnostic d'ivresse aiguë et impose la recherche d'une autre étiologie. L'éthanol est en effet « dénominateur commun » de nombreuses intoxications soit par la désinhibition qu'il procure, soit par la potentialisation des effets cérébraux qu'il provoque.

Dépression respiratoire et pneumopathies d'inhalation sont fréquentes, l'hypothermie peut être profonde, les rhabdomyolyses sont également fréquentes, l'hyperlactacidémie directement provoquée par l'intoxication alcoolique est rarement menaçante. À l'inverse, l'hypoglycémie peut être intense chez

l'enfant. La pancréatite aiguë est rare. Le collapsus cardiovasculaire est rare, il doit faire rechercher une hypothermie et une prise associée de psychotropes (ex. : méprobamate).

Au cours d'une ivresse aiguë, des traumatismes peuvent être méconnus à l'origine d'un hématome intracrânien de pronostic beaucoup plus sévère que la simple ivresse. Tout signe de localisation au cours d'une ivresse aiguë impose un examen tomodensitométrique en urgence.

Au décours de l'intoxication alcoolique aiguë peut survenir un syndrome de sevrage. Le traitement des formes non compliquées est symptomatique. L'administration de glucosé sera toujours associée à l'administration de vitamine B₁. Le charbon activé n'est pas efficace. Au décours de l'ivresse, il faut déterminer le contexte dans lequel s'est faite l'alcoolisation aiguë massive et déterminer si ce geste représente une conduite suicidaire.

Etifoxine (Stresam®)

L'étifoxine provoque agitation, tremblements, somnolence, nausées, vomissements et baisse modérée de la pression artérielle.

Flunindione (Previscan®)

Lors des intoxications aiguës, le risque hémorragique est prédominant. La prise en charge doit tenir compte du terrain car il s'agit souvent de sujets présentant une pathologie cardiovasculaire nécessitant une anticoagulation efficace. L'hypocoagulabilité est jugée sur le temps de Quick ou sur l'*international normalized ratio* (INR). Comme elle apparaît progressivement, cet examen doit être répété toutes les 8 à 12 heures en cas de prise en charge précoce.

En cas d'intoxication vue dans l'heure qui suit la prise, la décontamination digestive est assurée par l'administration de charbon activé.

L'antidote est la vitamine K₁. Elle sera volontiers utilisée chez le sujet non antérieurement traité. En revanche, chez le sujet préalablement traité par antivitamines K (AVK), la vitamine K₁ corrige le déficit mais expose au risque thrombogène. Secondairement, la difficulté d'équilibration du traitement par AVK (en raison de l'administration de fortes doses de vitamine K₁) doit être soulignée. Il est alors nécessaire de surveiller de façon rapprochée (toutes les 8 heures) le temps de Quick ou l'INR et de prendre un relais par héparine.

Pour une intoxication affirmée sur une baisse du taux de prothrombine (TP), la vitamine K₁ peut être administrée par voie orale (100 mg en dose de charge puis 50 mg toutes les 8 heures). En cas d'administration de charbon, la voie intramusculaire (avec la même dose) peut être utile à condition que le temps de Quick soit normal. Dans le cas contraire, la voie intramusculaire (i.m.) est contre-indiquée et le recours à la voie orale et/ou veineuse est indispensable.

Devant un syndrome hémorragique grave, la correction immédiate du trouble de coagulation peut être obtenue par l'administration de plasma frais congelé ou de fractions apportant les facteurs vitamine K-dépendants (II, VII, IX, X).

Fumées d'incendie [36-38]

Les incendies sont à l'origine de plus de 5 000 morts par an aux États-Unis et 80 % des décès sont en relation avec l'inhalation de fumées toxiques. Ces données attestent de la fréquence et de la gravité de l'intoxication par les fumées. Elle associe, à des degrés divers, deux phénomènes : l'intoxication par les gaz irritants et la déprivation en oxygène associée à l'intoxication par les gaz asphyxiants. Un espace clos, comme c'est le cas pour les feux d'habitation, est un paramètre critique de la gravité des intoxications par les fumées car il favorise l'accumulation des gaz et la consommation de l'oxygène.

L'élément fondamental de l'*inhalation de fumées* est la pénétration de suies dans les voies aériennes supérieures qui peut être objectivée par l'analyse de l'expectoration et l'examen de la bouche et du nez. La présence de suies est un signe sensible mais non spécifique d'intoxication par les fumées : l'absence de suies élimine pratiquement le diagnostic [39].

La déprivation en oxygène et l'intoxication par les gaz asphyxiants sont consécutives à la consommation de l'oxygène par la combustion et à la production de monoxyde de carbone (CO), de cyanure, mais aussi d'autres gaz toxiques. L'ensemble se traduit par des manifestations neurologiques, cardiovasculaires et métaboliques. Un trouble initial de conscience ou des fonctions supérieures reflète cette toxicité ; il est cependant difficile de déterminer la part respective que prennent le CO, le cyanure ou d'autres gaz toxiques. Il existe une corrélation entre la concentration en CO déterminée sur un échantillon sanguin prélevé sur les lieux du sinistre et la fréquence de survenue ainsi que la gravité des manifestations cliniques non seulement neurologiques mais aussi respiratoires. L'existence conjointe d'une apnée, d'une acidose lactique avec lactacidémie supérieure ou égale à 10 mmol/l, de manifestations cardiovasculaires graves plaide fortement pour l'implication du cyanure. L'intoxication oxycarbonée est aussi une cause d'acidose lactique. Cependant, l'acidose lactique de l'intoxication oxycarbonée n'est pas aussi sévère. L'inhalation de fumées d'incendie est une cause de syndrome postintervallaire. Ce syndrome regroupe les manifestations neurologiques qui peuvent être observées à la suite d'une intoxication oxycarbonée après un intervalle libre de quelques jours à quelques semaines.

L'intoxication par les gaz irritants est responsable de lésions muqueuses oculaires et respiratoires. Une dysphonie précoce est toujours un signe de gravité qui doit faire redouter l'évolution vers une laryngite obstructive, cause d'asphyxie. De simples râles bronchiques précoces chez un sujet sans antécédents doivent faire redouter l'apparition, retardée de quelques heures, d'une bronchopneumopathie. Il s'agit le plus souvent d'une bronchopneumonie prédominant à la base droite, fébrile avec forte hypoxémie qui apparaît, de façon retardée, plusieurs heures après l'inhalation.

La base de la thérapeutique est l'oxygénothérapie administrée par différentes techniques, normo- ou hyperbare, qui seront associées en fonction de la sévérité du syndrome de déprivation en oxygène et d'intoxication par les gaz asphyxiants. La réanimation respiratoire ne connaît pas ici de particularité. Une dysphonie associée à une dyspnée évoque une laryngite obstructive qui fait porter en urgence l'indication d'intubation. L'intoxication cyanhydrique justifie l'administration d'hydroxocobalamine qui est indiquée chez une victime présentant à la fois des suies dans le nez ou la bouche et un trouble neurologique (perte de connaissance, coma ou syndrome psycho-organique : agitation, confusion, lenteur d'idéation) et devant la présence de l'un des trois symptômes suivants : soit une hypotension artérielle, soit une bradypnée soit une lactacidémie supérieure ou égale à 10 mmol/l. La dose unitaire est de 5 g par voie veineuse éventuellement renouvelée.

Hormones thyroïdiennes (Levothyrox®)

L'intoxication aiguë est à l'origine de symptômes d'hyperthyroïdie dont l'apparition peut être retardée par rapport à l'ingestion (10 à 15 jours). Les intoxications sont habituellement de gravité modérée en l'absence d'antécédents cardiaques.

Les signes observés définissent un état de thyrotoxicose :

- troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et boulimie. Un amaigrissement peut être noté en plus dans les surdosages chroniques ;
- troubles cardiovasculaires : tachycardie très fréquente et plus rarement arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, palpitations, douleurs thoraciques et ischémie myocardique, voire collapsus cardiogénique avec hypotension et signes d'insuffisance cardiaque ;
- troubles généraux : rougeur de la peau, impression de chaleur, fièvre ;
- troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, troubles de la conscience, coma et accès de psychose aiguë.

La surveillance en hospitalisation est indispensable en cas d'ingestion de doses élevées (> 75 µg), de présence de signes fonctionnels, de traitement au long cours ou de pathologie cardiovasculaire sous-jacente. Après une ingestion de plus de

4 mg de thyroxine ou en cas de dose supposée ingérée inconcue, la détermination précoce des concentrations plasmatiques de T4 peut prédire la survenue éventuelle de signes cliniques (tachycardie, hypertension, troubles neurologiques), même en l'absence de manifestations cliniques initiales.

Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination digestive précoce. Le traitement symptomatique comporte hydratation en cas de fièvre et surveillance cardiaque en cas de troubles cardiaques. En cas de tableau clinique grave, on peut recourir au propranolol et à la prednisolone pour réduire les effets de la thyroxine, au propylthiouracil pour bloquer la synthèse de T4 endogène, et à la cholestyramine pour inhiber le cycle entérohépatique des hormones thyroïdiennes.

Un bilan clinique est réalisé au 8^e jour après l'intoxication en raison de la possibilité d'apparition tardive des troubles.

Hydroxyzine (Atarax®)

Ce médicament présente des propriétés sédatives, antihistaminiques, anticholinergiques et des effets quinidine-like. L'intoxication aiguë est rare, mais, très souvent, l'hydroxyzine est associée à d'autres médicaments. Une intoxication peut être à l'origine d'une agitation, de tremblements, d'un coma, de convulsions, d'une dépression respiratoire et d'un syndrome atropinique : mydriase, tachycardie, et hyperthermie surtout chez l'enfant. Des collapsus ont été rapportés. Des troubles de repolarisation, à type d'onde T plate et de QT long, ont été rapportés à doses pharmacologiques mais aussi à fortes doses. Le traitement de l'intoxication est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale dans l'heure qui suit l'ingestion en respectant ses contre-indications.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : paroxétine (Deroxat®), citalopram (Séropam®), fluoxétine (Prozac®), sertraline (Zoloft®), venlafaxine (Effexor®)

Les intoxications aiguës peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique qui peut être grave. Deux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la venlafaxine et le citalopram, possèdent en plus un effet stabilisant de membrane qui peut être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire et d'asystole.

Le diagnostic du syndrome sérotoninergique est clinique. Les signes cliniques du syndrome sérotoninergique comportent agitation, tremblement, hyperthermie, myoclonies, ataxie, trismus, syndrome pyramidal, trouble de la conscience, tachycardie, polypnée. Des complications peuvent être observées : hyperthermie maligne, rhabdomyolyse et insuffisance rénale. La mortalité du syndrome sérotoninergique est d'environ 11 %.

Selon le médicament et la dose ont été rapportés :

- avec la paroxétine : pour des doses supposées ingérées de 280 à 850 mg : signes digestifs ; anxiété, tremblements, tachycardie, somnolence ; à partir de 1 120 mg : somnolence, mydriase, rétention d'urine ;
- avec le citalopram : pour des doses supposées ingérées de 300 à 500 mg : agitation, mydriase, somnolence, convulsions possibles à fortes doses. L'augmentation des enzymes hépatiques paraît exceptionnelle ;
- avec la fluoxétine :
 - pour des doses supposées ingérées allant de 120-480 mg asymptomatiques : nausées, vomissements, diarrhée, tachycardie, agitation modérée ;
 - pour des doses allant de 1,2 à 2 g, en plus : troubles du rythme supra- ou ventriculaire exceptionnellement agités, convulsions ;
- avec la sertraline : pour des doses supposées ingérées de 1,4 g : asymptomatique ou tremblements, nausées, vomissements, paresthésies ; pour des doses supposées ingérées de 4 g : nausées, tremblements, trouble de l'équilibre ;
- avec la venlafaxine : une somnolence, une tachycardie, un trouble de conscience pouvant parfois nécessiter une intubation. Des convulsions (grand mal, crises partielles tonicocloniques) ont été décrites, pour des doses allant de 1,12 g à

3,5 g et des intoxications simples ou polymédicamenteuses. Des cas de décès ont été rapportés plus fréquemment en association avec des tricycliques, les phénothiazines, mais également pour deux cas d'intoxications à la venlafaxine seule (un cas : ingestion de 8,4 g, un cas : quantité indéterminée). À doses thérapeutiques ont été également rapportés des cas d'hyponatrémie dont un avec SIADH.

Le traitement de l'intoxication est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale dans l'heure qui suit l'ingestion en respectant ses contre-indications. Il existe cependant un traitement spécifique de l'hyperthermie maligne induite par le syndrome sérotoninergique, la cyproheptadine, associée au refroidissement externe et aux mesures de réanimation.

Lithium [40] (Teralithe®)

Le lithium est principalement utilisé dans le traitement de la psychose maniacodépressive. Le lithium est rapidement absorbé, avec un pic plasmatique après 1 à 2 heures. Le lithium ne se lie pas aux protéines plasmatiques, n'est pas métabolisé dans l'organisme et est éliminé tel quel dans les urines. L'élimination rénale du lithium est similaire à celle du sodium : elle peut être diminuée par un régime hyposodé, une déshydratation, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque et rénale, ou par l'action de médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques thiazidiques et les neuroleptiques. La demi-vie sérique après administration d'une dose unique est de 12 à 25 h. La cinétique sérique est dépendante du type d'intoxication, aiguë ou chronique ; elle tient compte d'une redistribution entre le lithium intra- et extracellulaire.

Les manifestations cliniques seront variables en fonction du type d'intoxication : *intoxication aiguë, surdosage chronique ou intoxication aiguë sur fond de traitement chronique*. Ces différences sont liées à la cinétique de distribution du lithium. Il existe une diffusion lente et retardée du lithium du secteur extracellulaire vers le secteur cellulaire et inversement. Cela explique l'intervalle de temps nécessaire entre l'apparition de l'effet thérapeutique et la présence des concentrations sériques en zone thérapeutique. Cela permet aussi de comprendre la discrétion des signes observés au cours de certaines intoxications aiguës, en dépit de concentrations sériques élevées, et au contraire la gravité des symptômes lors d'un surdosage chronique, avec ou sans composante aiguë, malgré des concentrations sériques basses.

Les principaux symptômes sont neurologiques. Une désorientation, une somnolence, des tremblements, des fasciculations et une dysarthrie caractérisent les formes moins sévères. On peut observer une encéphalopathie avec myoclonies, convulsions, hypertonie et signes pyramidaux. De rares cas de troubles de conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire ont été rapportés. Une hypotension ou un collapsus sont souvent en relation avec l'hypovolémie. L'insuffisance rénale est souvent fonctionnelle. Les patients présentent fréquemment une diarrhée qui est la source d'une déshydratation. Le lithium peut induire des troubles hydroélectrolytiques, en particulier un diabète insipide néphrogénique. On peut également observer une acidose métabolique, une hypercalcémie, une hyperamylasémie et une diminution du trou anionique.

Le lithium est mesuré dans le plasma et les urines. Les concentrations sériques thérapeutiques sont comprises entre 0,8 et 1,2 mmol/l. Il n'existe pas de corrélation fiable entre la sévérité de l'intoxication et la concentration plasmatique, notamment au cours des intoxications aiguës des patients non traités, car la forme active du lithium est la forme intracellulaire, estimée par la mesure de la concentration intraérythrocytaire. Pour les surdosages et les intoxications aiguës des patients préalablement traités, la corrélation serait meilleure entre les signes cliniques et la lithiémie intraérythrocytaire. Une lithiémie très élevée chez un patient sans traitement antérieur peut être asymptomatique. En revanche, des signes cliniques graves et précoces peuvent apparaître en cas d'intoxication chez un sujet ayant un traitement chronique. La régression des signes d'intoxication se produit quelques jours après un retour à la

normale de la concentration sérique. La surveillance régulière de la lithiémie est donc importante pour suivre l'évolution de l'intoxication aiguë. Si la lithiémie augmente, il y a poursuite de l'absorption digestive.

De plus, puisque l'élimination du lithium est uniquement rénale, il est possible de comparer la clairance totale avec la clairance rénale. Si la clairance totale est supérieure à la clairance rénale, on est dans la phase de distribution tissulaire. Dès que la clairance totale est inférieure à la clairance rénale, on est dans la phase d'élimination, car la quantité de lithium éliminé par le rein provient non seulement du compartiment vasculaire, mais aussi du compartiment tissulaire. La lithiémie érythrocytaire serait un bon marqueur de l'imprégnation tissulaire et un rapport Li érythrocytaire/Li plasmatique supérieur à 0,4 serait indicateur d'une intoxication grave.

Le traitement symptomatique vise principalement à éviter les conséquences des troubles de la conscience et des convulsions : intubation et la ventilation assistée en cas d'encéphalopathie sévère, anticonvulsivants guidés par des examens électro-encéphalographiques répétés, réhydratation systématique par du NaCl 9 ‰ pour faciliter la clairance rénale du lithium, etc. Il est, en effet, fréquent que ces patients avec encéphalopathies soient déshydratés et présentent une insuffisance rénale fonctionnelle. La diurèse saline facilite l'élimination rénale du lithium, une fois la déshydratation corrigée. L'indication de l'hémodialyse doit être discutée selon des critères cliniques (coma, convulsions) et cinétiques (prolongation de la demi-vie par insuffisance rénale). Des critères d'hémodialyse ont été proposés par Timmer et Sands [40] :

- lithiémie supérieure à 6 mEq/l : tous les patients ;
- lithiémie supérieure à 4 mEq/l : tous les patients traités chroniquement par lithium ;
- lithiémie comprise entre 2 et 4 mEq/l : patients présentant des symptômes neurologiques, une insuffisance rénale, une instabilité hémodynamique ou neurologique ;
- lithiémie inférieure à 2,5 mEq/l : hémodialyse indiquée uniquement pour les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou ceux pour lesquels la lithiémie augmente après l'admission ou ceux dont la lithiémie n'atteint pas une concentration inférieure à 1 mEq/l dans les 30 heures.

Il peut exister un rebond de la lithiémie après épuration par relargage cellulaire qui pourrait être réduit grâce à l'hémodiafiltration ou l'hémodiafiltration continue.

Méprobamate (Mépronizine[®], Equanil[®])

L'intoxication aiguë par le méprobamate est fréquente et potentiellement grave. Cette gravité est le fait de la dépression respiratoire induite par le coma et des perturbations cardiovasculaires.

À fortes doses, le méprobamate induit d'abord un syndrome pseudoébrio puis un coma habituellement calme, hypotonique. Dans 10 % des cas, il s'agit à l'inverse d'un coma hypertonique avec syndrome pyramidal franc mais sans asymétrie. L'évolution du coma de cette intoxication peut se faire en trois temps qui associent successivement une phase de coma, une phase de réveil franc (mais courte < 12 heures) et la réapparition d'un coma. Cette évolution traduit les propriétés galéniques du méprobamate qui forme des conglomerats gastriques difficiles à évacuer. Il en résulte la possibilité, à la phase initiale de réveil et de reprise du transit, d'une réabsorption massive du toxique stagnant dans l'estomac. Sur le plan cardiovasculaire, l'intoxication par le méprobamate est marquée par la fréquence des collapsus qui reconnaît un mécanisme dose-dépendant : le plus fréquemment hypovolémie par vasoplégie pour des intoxications d'importance moyenne (concentration plasmatique < 150 mg/l), mais aussi insuffisance cardiaque aiguë apparaissant après correction de l'hypovolémie. Ce choc cardiogénique est associé à une vasoplégie artérielle. Il apparaît lors des intoxications massives (concentration plasmatique > 150 mg/l).

L'analyse toxicologique en urgence apporte une aide utile au diagnostic positif. Elle est inutile à la correction en urgence des

perturbations cardiovasculaires. Il existe une relation entre la concentration plasmatique, la profondeur du coma et les complications cardiovasculaires (Tableau 8).

Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination digestive, en respectant ses contre-indications. La constatation d'une hypotension isolée sans chute de la diurèse horaire est fréquente ; elle est facilement corrigée par un remplissage vasculaire modéré (500 ml de soluté macromoléculaire). La thérapeutique devant un collapsus est bien codifiée. On débute par un remplissage vasculaire : 500 à 1 000 ml de soluté macromoléculaire. L'absence de réponse au remplissage pose le problème de l'inadéquation du remplissage ou d'une insuffisance cardiaque aiguë. La mesure de la précharge est alors utile à la précision des indications thérapeutiques. Si la précharge est basse, le remplissage est poursuivi. Si la précharge est élevée, la prescription d'agents inotropes positifs, telle la dobutamine, est nécessaire. Les doses efficaces sont habituellement de l'ordre de 5 à 10 µg/kg/min, sans dépasser 20 µg/kg/min, car, à cette posologie et dans cette intoxication apparaît un effet vasodilatateur artériel de la dobutamine. L'échec d'un traitement par la dobutamine nécessite de recourir à l'adrénaline à la posologie initiale de 1 mg/h. L'inefficacité de ces traitements doit faire discuter l'intérêt d'une étude hémodynamique plus complète par échocardiographie et/ou cathétérisme droit. Dans tous les cas d'hypotension ou de collapsus, la température, aura été vérifiée, l'hypothermie reconnaissant un traitement propre.

Méthadone [41, 42]

La méthadone est un dérivé opiacé qui possède les mêmes propriétés et la même puissance antalgique que la morphine. Elle est utilisée comme thérapeutique de substitution des toxicomanies à l'héroïne. Il peut exister un intervalle libre de plusieurs heures entre l'ingestion et l'apparition des premiers symptômes. Le tableau clinique est celui d'une intoxication par les opiacés. Une dépression respiratoire peut survenir pour des doses thérapeutiques. Un œdème pulmonaire, pouvant évoluer jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), est une complication potentielle. Il existe un risque d'accumulation lors de l'administration à intervalles rapprochés (longue demi-vie d'élimination). La prise en charge est analogue à celle de l'intoxication opiacée. Néanmoins, en raison de la demi-vie prolongée de la méthadone, les patients doivent être maintenus en surveillance pendant une durée d'au moins 72 heures, car le risque de récurrence du coma ou d'apparition d'un œdème pulmonaire peut persister jusqu'à cette date [43].

Métoclopramide (Primpéran[®])

L'intoxication aiguë est à l'origine de dystonies réalisant des tableaux variés : opisthotonos, torticolis, hypertonie des membres, crises oculogyres, dyskinésies faciales, déviation conjuguée des yeux, diplopie, nystagmus, trismus. Lors des épisodes dystoniques, des troubles respiratoires sévères résultant d'une obstruction pharyngée peuvent survenir et des décès ont été rapportés. Quelques cas d'hypertension artérielle, lors de l'administration par voie veineuse de fortes doses de métoclopramide, ont été observés. Dans la période néonatale, quelques cas de méthémoglobinémie d'évolution favorable après administration de bleu de méthylène ont été rapportés.

Métopimazine (Vogalène[®])

À dose massive, la métopimazine induit une somnolence et un coma vigile, une hypotonie, voire une hypotension artérielle.

Métronidazole

L'intoxication aiguë par 4,2 et 12 g de métronidazole ne s'est accompagnée d'aucune manifestation clinique particulière chez deux patients. L'ingestion simultanée d'alcool peut induire un effet antabuse.

Miansérine (Athymil®)

L'intoxication par la miansérine est à l'origine d'un coma. Les convulsions sont rares. Le syndrome anticholinergique est fréquent, en revanche, les troubles de la conduction intracardiaque sont exceptionnels.

Misoprostol (Cytotec®)

Lors d'intoxications aiguës ont été rapportées : fréquemment diarrhée, rarement nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, vertiges et confusion mentale. Des réactions allergiques, très rares, ont également été décrites. Plusieurs cas de malformations congénitales ont été rapportés, dont un cas après tentative d'autolyse chez une femme enceinte.

Monoxyde de carbone [44, 45]

Les intoxications oxycarbonées aiguës restent fréquentes en France (environ 10 000 par an dont 500 mortelles) et surviennent le plus souvent en petites épidémies d'intoxication collective aiguë.

L'intoxication suraiguë entraîne une mort rapide. L'intoxication aiguë, la plus fréquente, débute par des céphalées, une asthénie, des vertiges, des nausées, des troubles visuels, des troubles du comportement accompagnés d'une euphorie inappropriée. À un degré de plus survient une perte de connaissance. Le diagnostic repose alors sur :

- l'interrogatoire du malade ou de son entourage : l'intoxication est souvent collective et on retrouve dans les jours précédents des signes mineurs. Des animaux domestiques peuvent avoir été victimes de l'intoxication et il existe une installation responsable qui peut être un appareil de production d'eau chaude (chauffe-eau) ou un appareil de chauffage (poêle à charbon, chaudière, appareil mobile à gaz). D'autres circonstances peuvent se voir : inhalation de gaz d'échappement de véhicules automobiles dans un garage ou dans une voiture (ce qui est parfois utilisé comme mode de suicide) ; utilisation à l'intérieur d'une maison de chauffage de fortune : brasero, poêle à panneau radiant ;
- le dosage de l'oxyde de carbone ou de l'HbCO en sachant que, lorsqu'il est fait tardivement à l'arrivée à l'hôpital, après une période assez longue d'oxygénation dans un véhicule médicalisé, il peut être revenu à la normale.

Formes non comateuses

Ce sont les plus fréquentes à l'heure actuelle. Les manifestations le plus souvent rencontrées sont des céphalées, des vertiges et des troubles digestifs (nausées, vomissements). On peut également voir des pertes de connaissance brèves, des manifestations psychiatriques ou des troubles visuels.

Formes graves ou comateuses

Elles surviennent d'autant plus volontiers que l'intoxication a été prolongée ou qu'elle survient chez un sujet âgé avec une défaillance viscérale (insuffisance coronarienne, etc.). Le coma est fréquemment hypertonique. Il s'accompagne souvent de signes pyramidaux. Certains comas peuvent évoluer favorablement en quelques heures, d'autres, généralement après une amélioration transitoire et incomplète, évoluent vers une aggravation secondaire au cours de la 2^e semaine de l'intoxication (syndrome postintervalle), conduisant à des séquelles neurologiques ou psychiatriques et à des lésions cérébrales mises en évidence à l'examen tomométrique cérébral. Les séquelles cliniques le plus fréquemment rencontrées sont à type de mouvements anormaux, d'hypertonie, de détérioration des fonctions supérieures, de mutisme akinétique et de cécité corticale.

L'atteinte myocardique se manifeste par des troubles électrocardiographiques à type d'ischémie, de troubles du rythme et, dans les formes les plus sévères et vues tardivement, par un collapsus cardiovasculaire et un œdème aigu du poumon. Cet

œdème aigu pulmonaire semble être d'origine mixte, hémodynamique et lésionnel. Des infarctus du myocarde survenant le plus souvent chez des sujets porteurs d'une coronaropathie préexistante peuvent survenir.

L'oxyde de carbone est une cause de rhabdomyolyse, source de compression vasculonerveuse qui en fait une urgence chirurgicale. Les examens biologiques montrent fréquemment une hyperglycémie et une hyperleucocytose avec polynucléose. Des pancréatites aiguës ont été décrites au cours d'intoxications sévères.

Certaines intoxications oxycarbonées se manifestent de façon inhabituelle, soit en raison de leur symptomatologie, soit en raison du terrain sur lequel elles surviennent.

Les formes neuropsychiques de début peuvent associer des manifestations de type ébrioux avec difficultés d'idéation, actes inappropriés et perturbation de la vision.

Les formes de l'enfant peuvent être inaugurées par des convulsions. Les convulsions peuvent également exister chez l'adulte.

Chez le vieillard, la survenue d'un état confusionnel ou d'un déficit neurologique localisé peut faire errer le diagnostic.

La forme particulière de la femme enceinte doit faire souligner qu'il n'y a aucun parallélisme clinique entre la sévérité de l'intoxication maternelle et celle de l'enfant. En début de grossesse, l'anoxie fœtale peut se traduire par une mort fœtale ou des risques de malformations congénitales chez l'enfant. En fin de grossesse, l'intoxication fœtale peut entraîner la naissance d'enfant mort-né ou la naissance d'enfant vivant encéphalopathe.

Le risque est surtout de méconnaître la possibilité d'une intoxication oxycarbonée mineure qui prélude souvent à une intoxication grave. Il ne faut pas incriminer à tort une toxoinfection alimentaire souvent évoquée par les victimes se plaignant de vomissements et de céphalées. Chez le sujet âgé, il faut également se méfier d'un diagnostic abusif d'accident vasculaire cérébral.

La stratégie thérapeutique est basée non sur la mesure de l'HbCO, mais sur la survenue ou pas d'une perte initiale de connaissance ou d'un coma, étant donné la gravité du pronostic et le risque de séquelles qui est plus élevé dans cette situation.

Le traitement de l'intoxication oxycarbonée aiguë consiste à soustraire le patient de l'atmosphère toxique, à permettre une dissociation rapide de la carboxyhémoglobine, à soutenir les fonctions vitales déprimées et à prévenir les récurrences.

La soustraction de la victime de l'atmosphère toxique se fait en protégeant les sauveteurs (masque à cartouche d'hopcalite ou à adduction d'air).

L'utilisation de l'oxygénothérapie normobare (ONB) est primordiale. Cette oxygénothérapie se fait initialement au masque ou à l'aide d'une tente (pour les enfants) et ultérieurement en milieu hospitalier spécialisé, pour une durée totale de 24 heures.

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a le double avantage d'augmenter la pression partielle d'oxygène, et donc d'activer la dissociation de la carboxyhémoglobine et, d'autre part, d'augmenter le taux d'oxygène dissous dans le sang, facilitant une meilleure oxygénation tissulaire. L'OHB est indiquée chez les femmes enceintes et les personnes ayant fait une perte de connaissance ou un coma.

Les personnes qui n'ont pas présenté de trouble initial de la conscience peuvent être traitées seulement par l'ONB, quel que soit le taux d'HbCO.

La prévention des récurrences doit conduire à une enquête technique sur l'installation responsable de l'intoxication ; la victime et ses proches doivent être informés du danger de l'utilisation de cette installation tant que la mise en conformité n'a pas été réalisée. L'enquête technique au domicile peut être réalisée par les bureaux municipaux d'hygiène ou par les services environnementaux des directions départementales sanitaires et sociales (DDASS) (à Paris, par le laboratoire central de la préfecture de police, tél. : 01 55 76 20 00).

Nimésulide ^[46] (Nexen[®])

Anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques, il agit par inhibition de la cyclo-oxygénase. Sa toxicité est apparentée à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les symptômes se limitent généralement à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques. Une hémorragie digestive peut survenir. De rares cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression respiratoire et de coma ont été signalés. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées, non seulement après la prise de doses thérapeutiques mais aussi à la suite d'un surdosage.

Le traitement est symptomatique associé à une décontamination digestive par charbon activé si le patient est vu dans l'heure qui suit l'ingestion.

Noramidopyrine (Viscéralgine[®] forte)

En dehors de la redoutable agranulocytose immunoallergique, la toxicité aiguë de la noramidopyrine paraît limitée. Une coloration orange des urines a été rapportée ; elle est due à un métabolite.

Ofloxacine (Oflocet[®])

Comme les autres antimicrobiens, les fluoroquinolones produisent rarement des effets graves lors d'une intoxication et de nombreux patients peuvent être gérés sans encombre avec un minimum d'intervention. Rarement, une intoxication aiguë peut aboutir à une insuffisance rénale ou des convulsions. Le mécanisme d'insuffisance rénale est controversé. Des convulsions sont rapportées avec la ciprofloxacine et pourraient résulter de l'inhibition de l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Le traitement est symptomatique par benzodiazépines en cas de convulsions.

Olanzapine ^[47] (Zyprexa[®])

L'intoxication aiguë peut induire une léthargie, une vision floue, une mydriase, une somnolence et une élocution difficile, une agitation, une irritabilité, une hétéroagressivité, un syndrome extrapyramidal et une tachycardie. Les manifestations d'intoxication aiguë pourraient aussi comporter insuffisance respiratoire et hypotension. Des décès ont été rapportés lors d'intoxications aiguës par l'olanzapine. Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre-indications ^[48].

Oméprazole (Mopral[®])

Les principaux effets indésirables sont digestifs à type de diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements. Quelques cas de céphalées, vertiges, rash cutané, élévation de transaminases, gynécomasties ont été rapportés. De même, il a été signalé des hyponatrémies, notamment chez le sujet âgé.

Paracétamol ^[49-52] (Di-Antalvic[®], Doliprane[®], Propofan[®], Dafalgan[®], Efferalgan-codéiné[®], Codoliprane[®])

Le paracétamol (ou *acetaminophen* dans les pays anglo-saxons) a des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Il peut coexister avec un dérivé opiacé, le dextropropoxyphène, dans certaines préparations. La gravité de l'intoxication par le paracétamol réside dans la survenue possible d'une hépatite cytolytique, d'apparition retardée par rapport à l'ingestion et dont la sévérité est fortement dépendante de la dose ingérée. En l'absence de traitement antidotique par la N-acétylcystéine, l'hépatotoxicité du paracétamol peut s'observer à partir de doses ingérées de 200 mg/kg, soit de 10 à 15 g chez l'adulte. Il convient d'insister particulièrement sur la sensibilité des sujets présentant une induction enzymatique (barbituriques, alcool, etc.) ou une déplétion en glutathion (dénutrition, alcoolisme

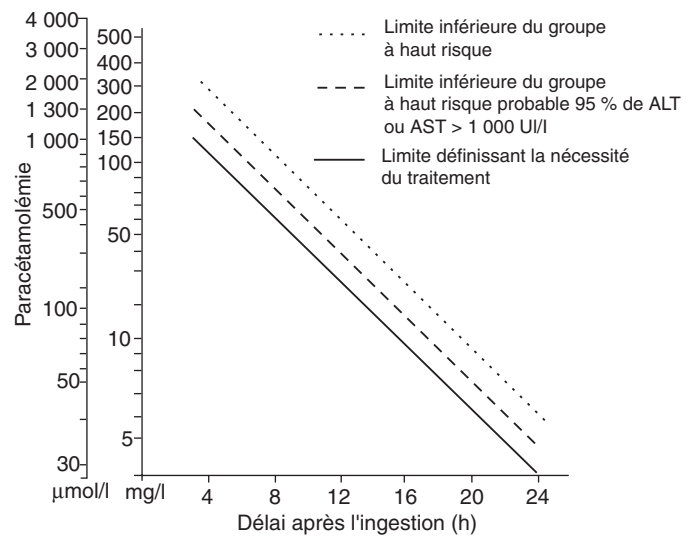


Figure 1. Nomogramme de Rumack-Matthew, qui représente les risques de survenue d'hépatite médicamenteuse en fonction de la concentration plasmatique de paracétamol et du temps écoulé depuis la date d'ingestion. UI : unités internationales.

chronique, anorexie mentale, antirétroviraux, etc.). Ainsi, chez un éthylique chronique, une dose de 3g peut déjà être responsable d'une hépatotoxicité importante.

Le dosage sanguin du paracétamol doit être fait en urgence devant toute suspicion d'intoxication, car il a une valeur à la fois diagnostique et pronostique. Il doit être interprété en fonction du nomogramme de Rumack-Matthew, qui représente les risques de survenue d'hépatite médicamenteuse en fonction de la concentration plasmatique de paracétamol et du temps écoulé depuis la date d'ingestion (Fig. 1). Le résultat est exprimé en mmol/l ou mg/l (1 mmol/l = 150 mg/l). Il n'est utilisable qu'à partir de la 4^e heure après l'ingestion et ne tient pas compte de facteurs de sensibilité individuelle. Il ne peut donc être utilisé que lorsque l'heure exacte de la prise est connue, ce qui n'est pas le cas des intoxications polymédicamenteuses à l'origine d'un coma. Dans ces cas-là, la prudence consiste à considérer l'intoxication au paracétamol comme potentiellement grave et à administrer une cure complète de N-acétylcystéine. Schématiquement, il faut retenir :

- un risque d'hépatite mortelle si la paracétamolémie est supérieure ou égale à 300 mg/l (2 000 µmol/l) à la 4^e heure et 45 mg/l (300 µmol/l) à la 15^e heure ;
- un risque d'hépatite grave si la paracétamolémie est supérieure ou égale à 200 mg/l (1 333 µmol/l) à la 4^e heure et 30 mg/l (200 µmol/l) à la 15^e heure ;
- une absence de risque si la paracétamolémie à la 4^e heure est inférieure à 150 mg/l (1 000 µmol/l) et inférieure à 25 mg/l (167 µmol/l) à la 15^e heure.

La caractéristique principale de l'intoxication aiguë par le paracétamol est la relative pauvreté des symptômes observés à la phase précoce qui sont constitués essentiellement de manifestations digestives peu intenses, à type de nausées et de vomissements. Cette symptomatologie faussement rassurante ne préjuge pas d'une évolution secondaire défavorable. C'est à ce stade, asymptomatique, que l'administration de l'antidote, la N-acétylcystéine, doit intervenir si l'on veut prévenir efficacement les lésions hépatiques.

En l'absence de traitement efficace, les symptômes apparaissent 16 à 24 heures après l'ingestion. Les manifestations digestives (vomissements, épigastalgies, anorexie) se majorent et les modifications biologiques se précisent sous la forme d'une hépatite cytolytique. L'ictère est habituellement modéré. Le pic de transaminases se situe vers le 3^e jour. La gravité de l'hépatite cytolytique est le fait d'une évolution possible vers une insuffisance hépatocellulaire survenant entre le 3^e et le 6^e jour après l'ingestion. La surveillance de l'apparition de l'insuffisance hépatocellulaire est clinique (astérisis, troubles de la conscience avec encéphalopathie), confirmée par l'EEG et la biologie (temps de prothrombine, facteur V, etc.).

Les formes sévères d'intoxication peuvent s'accompagner d'une acidose lactique, d'une hyperamylasémie ou d'une insuffisance rénale par tubulopathie due au métabolisme rénal du paracétamol et à la formation de radicaux libres. Le risque d'une atteinte rénale organique justifie la surveillance de la créatininémie au cours des trois premiers jours de toute intoxication potentiellement grave. L'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique. Dans les cas favorables, cependant, la régénération hépatique est totale en quelques semaines.

Deux données toxicologiques permettent d'évaluer rapidement le pronostic :

- la dose supposée ingérée : en l'absence de maladie hépatique préalable, le risque d'hépatite cytolytique existe pour une dose ingérée supérieure à 6 g. Le risque léthal apparaît pour une dose supérieure à 10 g. La dose toxique est plus basse en présence d'une induction enzymatique ou d'une carence en glutathion ;
- le nomogramme de Rumack-Matthew, si l'on connaît la date d'ingestion.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, les facteurs de pronostic défavorable sont :

- un pH artériel inférieur à 7,30 ;
- la coexistence d'un temps de prothrombine supérieur à 100 s, d'une créatininémie supérieure à 300 $\mu\text{mol/l}$, et d'une encéphalopathie de grade III ou IV.

C'est à ce stade, chez des patients qui n'ont pas bénéficié d'un traitement efficace par la N-acétylcystéine, que l'indication de transplantation hépatique devra être discutée.

Seul le traitement par N-acétylcystéine a radicalement modifié le pronostic de cette intoxication. Son efficacité et sa bonne tolérance justifient une large prescription dès l'admission du patient, sans attendre les résultats de l'analyse toxicologique, sur la seule notion d'une intoxication volontaire quel que soit la dose supposée ingérée ou l'heure de la prise. L'antidote peut encore manifester une efficacité plus de 15 heures après l'ingestion. Les dosages toxicologiques, interprétés en fonction des facteurs anamnestiques et cliniques, pourront alors faire décider de la poursuite du traitement ou de son interruption s'ils se situent en zone non toxique.

En pratique, l'antidote peut parfaitement être administré par voie orale ou i.v. selon le schéma suivant :

- per os : dose de charge de 140 mg kg^{-1} suivie d'une dose d'entretien de 70 mg kg^{-1} toutes les 4 heures et jusqu'à un total de 17 doses soit au total 1 330 mg kg^{-1} en 72 heures. L'ingestion de l'antidote est améliorée par un édulcorant de type jus de fruits, qui évite la gêne occasionnée par son odeur soufrée nauséabonde ;
- par voie i.v. : dose de charge 150 mg/kg dilué dans 500 ml de sérum glucosé à 5 % en 60 minutes, suivie d'une dose de 50 mg kg^{-1} (même dilution) en 4 heures puis d'une dose de 100 mg kg^{-1} (même dilution) en 16 heures.

La voie i.v. est choisie en cas de trouble de la conscience, de symptômes digestifs ou de prescription initiale de charbon activé. L'administration de la dose de charge sur 60 minutes au lieu des 30 minutes diminue le risque d'effets secondaires, à type de rash urticarien ou de bronchospasme. En cas d'intoxication massive, il paraît légitime de poursuivre l'administration à la dose journalière de 300 mg kg^{-1} en perfusion continue jusqu'à la disparition du paracétamol dans le plasma.

Phénobarbital (Gardéal®)

Lors d'une intoxication aiguë, les troubles de conscience s'installent plus ou moins rapidement, précédés d'une période ataxique pseudoébrioïse avec agitation. Le coma est calme, hypotonique et hyporéflexique. L'EEG varie parallèlement aux troubles cliniques. Au maximum, la dépression cérébrale se manifeste par de grandes ondes lentes non réactives et par des périodes de silence électrique. La durée du coma varie selon le type de barbiturique, la concentration de départ et la bonne qualité de l'épuration digestive. Il existe une bonne corrélation entre la profondeur du coma et la phénobarbitémie (Tableau 8).

Un coma profond sans réaction aux stimuli nociceptifs s'observe pour une phénobarbitémie de l'ordre de 400 $\mu\text{mol/l}$ chez un sujet non traité.

Dans la mesure où le phénobarbital induit un coma de plusieurs jours, les complications non spécifiques des comas sont souvent observées. Le traitement est d'abord symptomatique. La décontamination gastro-intestinale fait appel au charbon activé, en respectant ses contre-indications et après intubation des patients qui présentent des troubles de conscience. Il a été démontré que le charbon activé diminuait de façon significative la demi-vie d'élimination du phénobarbital par le phénomène de dialysance gastro-intestinale. Il faut donc administrer des doses répétées de charbon activé, soit 25 g/8 h, sur une durée qui varie selon l'amélioration clinique et la baisse des concentrations plasmatiques. La clairance rénale spontanée du phénobarbital est de 1 ml/min. Elle est augmentée par la perfusion de bicarbonate à raison de 2 000 ml j^{-1} (avec ajout 2 g de KCl/L) chez l'adulte de façon à obtenir un pH urinaire supérieur ou égal à 7,5. Elle est surveillée de près chez l'insuffisant cardiaque ou rénal.

Phénothiazines : cyamémazine (Tercian®), acéprométazine, acépromazine (Noctran®), Mépronizine®, lévomépromazine (Nozinan®), alimémazine (Théralène®)

En toxicologie, les phénothiazines sont responsables de trois tableaux complètement différents par leurs symptômes et leur traitement. Il s'agit :

- de l'intoxication aiguë qui est dose-dépendante ;
- des effets extrapyramidaux survenant en début de traitement ;
- du syndrome malin des neuroleptiques, de mécanisme encore mal connu, qui survient lors de traitements prolongés.

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë dépend de la phénothiazine considérée :

- les *phénothiazines antihistaminiques* (ex. : alimémazine, prométhazine) sont à l'origine d'un syndrome anticholinergique (mydriase, tachycardie, sécheresse de la bouche, confusion). À doses importantes peut survenir un coma souvent accompagné de convulsions ;
- les *neuroleptiques* induisent un coma. Le coma induit par la cyamémazine, la lévopromazine et l'acéprométazine peut être très profond, hypotonique, hypotherme. Les pupilles sont en myosis. Une hypotension artérielle par vasoplégie est fréquente. Chez l'enfant, on peut observer des états d'agitation, une détresse respiratoire aiguë (un cas rapporté à dose suprathérapeutique). Des troubles de conduction intraventriculaire peuvent être observés au cours des intoxications massives par les phénothiazines en raison de leur effet stabilisant de membrane (voir paragraphe « Effet stabilisant de membrane et flécaïne »).

Le traitement comporte une décontamination gastro-intestinale par charbon activé si le patient est vu dans l'heure qui suit l'ingestion. Elle sera réalisée en respectant ses contre-indications. Le traitement est symptomatique. Le traitement des intoxications massives compliquées par des troubles de conduction cardiaque est semblable à celui des intoxications par médicament à effet stabilisant de membrane (voir paragraphe « Effet stabilisant de membrane et flécaïne »).

La clinique des *effets extrapyramidaux* associe un syndrome parkinsonien typique, une akathisie (agitation incontrôlable) et des réactions dystoniques aiguës (opisthotonos ou torticolis spasmodique). Les dyskinésies aiguës sont vécues dans un contexte d'angoisse par le patient. Ces dyskinésies précoces sont habituellement de pronostic favorable à la différence des dyskinésies tardives. Les benzodiazépines anxiolytiques peuvent suffire à traiter efficacement cet accident thérapeutique et doivent être proposées en première intention. La thérapeutique peut être complétée par des correcteurs antiparkinsoniens.

La clinique du *syndrome malin des neuroleptiques* associe une fièvre élevée (40 à 42 °C), des troubles moteurs et neurovégétatifs : hypertonie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë. À un stade évolué, des troubles de conscience et un collapsus réfractaire complètent le tableau. Les transaminases (ASAT, alanine aminotransférase [ALAT]) sont augmentées. L'élévation des CPK confirme le diagnostic de rhabdomyolyse. Le diagnostic différentiel est parfois difficile (syndrome infectieux, catatonie aiguë, syndrome sérotoninergique, syndrome adrénérgique). Le traitement associe l'arrêt du traitement par phénothiazine et l'administration intraveineuse de dantrolène (Dantrium®) dose initiale de 1 mg kg⁻¹, à poursuivre jusqu'à régression des signes d'hyperthermie, si nécessaire jusqu'à une dose cumulée de 10 mg kg⁻¹. L'association à des produits dopaminergiques (lévodopa, bromocriptine) a été recommandée. Le traitement symptomatique comprend une réhydratation hydroélectrolytique et un refroidissement par moyens physiques. L'épuration extrarénale peut être nécessaire en cas d'insuffisance aiguë anurique.

Phloroglucinol (Spasfon®)

Le phloroglucinol n'a pas donné lieu à des manifestations toxiques, il peut exister de rarissimes accidents d'anaphylaxie.

Produits pour la lessive

Produits pour la lessive à la main

Leur pH, en solution aqueuse, est proche de la neutralité.

L'ingestion provoque des signes discrets d'irritation digestive (nausées, vagues douleurs abdominales, plus rarement vomissements ou diarrhée). Il ne faut pas provoquer de vomissements et, a fortiori, le lavage d'estomac est proscrit : ces manœuvres produiraient de grandes quantités de mousse et risqueraient ainsi d'entraîner une pneumopathie d'inhalation.

Il faut éviter toute prise de liquide pendant 2 à 3 heures et administrer un pansement digestif.

Une projection oculaire induit des douleurs oculaires, une hyperhémie conjonctivale. Il y a un risque d'ulcérations conjonctivales et cornéennes si le contact est prolongé. Le traitement repose sur le lavage à l'eau immédiat et prolongé (10 à 15 minutes). Si des signes d'irritation persistent 30 minutes après le lavage, un examen ophtalmologique soigneux à la lampe à fente et un test à la fluorescéine s'imposent pour faire le bilan des lésions. Celles-ci sont traitées symptomatiquement.

Produits pour la lessive en machine

Le pH de la solution aqueuse à 1 % est voisin de 10. Ces produits sont un peu plus irritants que les lessives pour le lavage à la main. En pratique, en cas d'ingestion ou de projection oculaire, la symptomatologie observée est peu différente et le traitement à mettre en œuvre est le même.

Assouplissants textiles

Ils peuvent contenir des glycols (l'éthylène glycol ne semble plus utilisé, en France) et des alcools (isopropanol, parfois méthanol) en faibles quantités.

L'ingestion de quelques millilitres d'assouplissant textile n'est suivie que de signes d'irritation digestive (nausées, vagues douleurs abdominales, parfois vomissements et diarrhée). En cas de prise massive, des troubles digestifs sévères et une dépression du système nerveux central peuvent survenir. Les préparations contenant des concentrations élevées de tensioactifs cationiques doivent être considérées comme des corrosifs susceptibles de produire des brûlures chimiques sévères du tractus digestif ; les solutions diluées (0,1 à 0,5 %) restent très irritantes. Si la quantité ingérée est faible, la conduite à tenir est la même que celle indiquée pour le paracétamol. En revanche, en cas de prise massive, une évacuation digestive doit être effectuée, si elle peut être entreprise moins de 4 heures après l'ingestion. En raison du pouvoir moussant (modéré) des assouplissants textiles, l'évacuation gastrique sera réalisée par aspiration à la seringue plutôt

que par lavage ou induction de vomissements. Le reste du traitement est symptomatique. Quand la préparation contient un tensioactif cationique, l'aspiration gastrique doit être suivie d'un bilan fibroscopique des lésions.

En cas de projections oculaires, quand la préparation contient un tensioactif cationique, le rinçage à l'eau doit systématiquement être suivi d'un examen ophtalmologique, pour faire le bilan des lésions et décider du traitement.

Produits pour la vaisselle

Produits pour le lavage à la main

Le pH des solutions aqueuses est proche de la neutralité. La toxicité est identique à celle des produits pour la lessive à la main.

Produits pour le lavage en machine

Ce sont des produits alcalins : le pH des solutions aqueuses à 1 % est voisin de 12. La toxicité de ces produits est moins due à leur pouvoir moussant, comparable à celui des lessives, qu'à leur alcalinité. Il faut les considérer comme des bases fortes.

Produits pour le rinçage en machine

Ils peuvent contenir des alcools (isopropanol ou éthanol) et des chélateurs du calcium (acide citrique, acide sulfarnique, EDTA sodique, etc.), en faibles quantités. Leur toxicité est proche de celle des assouplissants textiles.

Sel régénérant pour machine à laver la vaisselle

Ils sont composés de chlorure de sodium.

En cas d'ingestion massive, on constate une irritation digestive intense et une hypernatrémie. Le traitement associe une évacuation gastrique et la correction des troubles électrolytiques. Si un lavage d'estomac précoce n'a pu être réalisé en cas d'ingestion massive, il est prudent de vérifier l'intégrité du tractus digestif supérieur par une fibroscopie œso-gastro-duodénale.

Propranolol (Avlocardyl®)

L'intoxication aiguë est à l'origine de troubles cardiovasculaires neurologiques et, plus rarement, métaboliques. Les études épidémiologiques montrent qu'il existe une surmortalité des intoxications par β -bloquants possédant en plus un effet stabilisant de membrane, comme le propranolol ou l'acébutolol, par rapport à ceux qui en sont dépourvus.

Les troubles cardiovasculaires associent des perturbations électrocardiographiques et hémodynamiques. L'ECG montre une bradycardie sinusale, un bloc sino-auriculaire, des blocs auriculoventriculaires éventuellement de degré élevé. Le rythme cardiaque peut être d'origine sinusale, jonctionnelle ou ventriculaire d'échappement. Des complexes QRS larges peuvent traduire soit un rythme ventriculaire d'échappement, soit un effet stabilisant de membrane. La survenue d'une asystolie est imprévisible. Dans quelques cas, on retrouve flutter ou fibrillation ventriculaire. Un collapsus d'origine cardiogénique peut exister. Ce choc cardiogénique induit par les β -bloquants peut s'observer même lorsque le rythme est sinusal. Dans certains cas, un effet stabilisant de membrane peut s'associer à l'effet bêta.

Le propranolol peut induire coma et convulsions. Un bronchospasme peut survenir chez des sujets présentant des antécédents d'asthme. La glycémie doit être surveillée. Il existe un risque d'hypoglycémie, ainsi qu'un risque d'hyperkaliémie (relativement rare). La gravité de l'intoxication dépend de l'association à d'autres cardiotropes et de l'état myocardique sous-jacent.

Le traitement associe une surveillance ECG constante sous scope et une surveillance rapprochée de la pression artérielle. La décontamination digestive est réalisée précocement par charbon activé, en respectant ses contre-indications. Il existe des formes à libération prolongée de propranolol qui peuvent bénéficier de doses répétées de charbon activé.

Devant une bradycardie sinusale sans chute tensionnelle : atropine 0,5 mg à 1 mg. Celle-ci est rarement efficace, mais l'absence d'efficacité doit être considérée comme ayant une valeur diagnostique par rapport au diagnostic d'intoxication par β -bloquants.

Lorsqu'il existe une hypotension ou un collapsus : *catécholamines* : dobutamine à fortes doses, voire adrénaline. En l'absence d'efficacité, il faut recourir au glucagon de 1 à 5 mg par voie veineuse suivie d'une perfusion continue de la dose qui peut améliorer l'état du patient. En cas d'intoxication par β -bloquants présentant un effet stabilisant de membrane et devant un aspect de bloc intraventriculaire : administration de bicarbonate ou lactate de sodium molaire (voir supra). Si le QT est long et qu'il existe une torsade de pointes, une vérification de la kaliémie ainsi qu'une accélération de la fréquence cardiaque par isoprénaline sont nécessaires.

Devant un état de choc réfractaire à un traitement médical bien conduit, l'assistance circulatoire périphérique est salvatrice, même lors d'un arrêt cardiaque prolongé réanimé, en raison de l'effet stabilisant de membrane (voir supra).

Pseudoéphédrine (Actifed[®], Rhinadvil[®])

L'intoxication aiguë associe des troubles digestifs, neuropsychiatriques, cardiovasculaires et métaboliques. Les premiers signes cliniques apparaissent 10 minutes à 1 heure 30 après l'ingestion.

Les troubles digestifs sont souvent les plus précoces : nausées, vomissements, épigastalgies. La plupart des sympathomimétiques ont des effets psychostimulants et l'on peut observer des céphalées, une agitation, une anxiété, un délire, un état psychotique aigu, un syndrome confusionnel. Tous ces médicaments peuvent entraîner des convulsions. Des rhabdomyolyses aiguës avec insuffisance rénale aiguë ont été rapportées à la suite de convulsions.

L'hypertension artérielle est le symptôme cardiovasculaire principal. Elle peut être sévère et à l'origine d'une encéphalopathie hypertensive, d'hémorragies cérébrales. Cette hypertension artérielle est surtout le fait de l'effet α -vasoconstricteur. Au cours des intoxications par l'éphédrine ou la pseudoéphédrine, l'effet β , non négligeable, induit une tachycardie associée à l'hypertension artérielle. À noter la possibilité d'interférences de ces médicaments avec les IMAO, à l'origine de crises hypertensives sévères.

Les autres signes cliniques sont : mydriase, hyperthermie, bradypnée, rétention d'urine. La pâleur est fréquente témoignant de la vasoconstriction cutanée.

Les troubles métaboliques traduisent les effets β -2. Ils associent une hyperglycémie, une acidose métabolique de type lactique et une hypokaliémie paradoxale dans ce contexte d'acidose. Cette hypokaliémie résulte principalement d'un transfert intracellulaire.

Il existe une toxicomanie aux sympathomimétiques, décrite notamment avec la phénylpropanolamine et avec l'éphédrine. Elle représente souvent une toxicomanie de substitution aux amphétamines.

Le traitement symptomatique est celui de l'hypertension artérielle lorsque celle-ci dépasse 180/100mmHg chez l'adulte. Il fait appel soit à des agents α -bloquants, soit à des vasodilatateurs artériels mais uniquement devant une hypertension artérielle menaçante. La durée de l'effet toxique étant habituellement inférieure à 6 heures, le traitement est de courte durée. En cas de signes associés d'intoxication par β -mimétiques, le traitement repose sur les β -bloquants. Le propranolol ou l'esmolol sont les β -bloquants de choix : en cas d'effet β prédominant, labétalol en cas d'effet mixte $\alpha\beta$.

Pyrèthre, pyrèthrine et pyrèthrinoides [53-57]

La pyrèthrine, alcaloïde de la fleur de chrysanthème, est utilisée depuis longtemps comme insecticide. Cet effet est dû à des esters de l'acide chrysanthémique et d'alcools complexes (réthronolones). Des dérivés synthétiques ont été proposés : ce sont les pyrèthrinoides dont la toxicité serait sélective pour les insectes, les mammifères hydrolysant rapidement ces esters.

“ Point important

Exemples de dérivés synthétiques des pyrèthres

Substance active :

- alphaméthrine ;
- bioresméthrine ;
- cyfluthrine ;
- cyperméthrine ;
- deltaméthrine ;
- fenpropathrine ;
- fenvalérate (n'est plus commercialisé en France) ;
- fluvalinate (n'est plus commercialisé en France) ;
- perméthrine.

Les pyrèthrinoides qui, à fortes doses, sont neurotoxiques pour l'animal d'expérience (myoclonies, ataxie, spasme de torsion) entraînent, chez la personne mal protégée, une irritation de la peau et des voies aériennes supérieures et des dysesthésies faciales (sensation de chaleur prurigineuse) d'évolution transitoire.

Certains d'entre eux sont de faibles inducteurs enzymatiques (perméthrine). En cas d'intoxication aiguë massive, des troubles neurologiques peuvent survenir (troubles de conscience et myoclonies), dont le traitement est symptomatique.

L'intoxication aiguë par pyrèthrinoides est potentialisée par l'intoxication concomitante par organophosphorés qui bloquent leur hydrolyse. Il est de règle absolue de ne pas mélanger ces deux types d'insecticides.

Rispéridone (Risperdal[®])

L'intoxication aiguë, par une dose de 100 à 270 mg, est à l'origine d'une somnolence ou d'une agitation, d'une irritabilité, d'une hétéroagressivité, de tremblements et de signes extrapyramidaux. Une tachycardie et une hypotension peuvent aussi être observées. Dans un cas, il a été décrit un allongement de l'espace QT et un élargissement des complexes QRS. Des décès ont été rapportés avec la rispéridone. Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre-indications. En cas de manifestations extrapyramidales sévères, un traitement anticholinergique peut être indiqué [48].

Roxithromycine (Rulid[®])

Les intoxications aiguës orales par les macrolides antibiotiques n'engagent généralement pas le pronostic vital et les symptômes sont habituellement limités à des signes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées. Il est à noter que l'érythromycine est à l'origine d'allongement de l'espace QT_c et de torsades de pointes, en particulier chez les patients prenant associés des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4.

Spiramycine (Birodogyl[®])

Il n'existe pas de dose toxique connue pour la spiramycine. Les signes attendus à fortes doses sont des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées. Des cas d'allongement du QT ont été rapportés chez des nouveau-nés traités par forte dose et après administration intraveineuse chez des sujets à risque.

Sulbutiamine (Arcalion[®])

En cas de surdosage, on constate une agitation avec euphorie et tremblements des extrémités. Ces symptômes sont transitoires et régressent rapidement.

Thiocolchicoside (Miorel[®])

Lors d'intoxications peuvent rarement survenir des troubles digestifs à type de diarrhée et parfois lors de l'utilisation de

formes injectables, agitation ou obnubilation. Il faut vérifier l'hémogramme et le taux de prothrombine en cas de troubles digestifs associés en sachant que le thiocolchicoside ne présente pas la toxicité de la colchicine.

Tianeptine (Stablon®)

L'intoxication aiguë par la tianeptine provoque habituellement peu de symptômes. Pour des doses d'environ 120 mg ont été observés : somnolence, tachycardie ou bradycardie, des nausées et des vomissements apparaissant en moins de 2 heures. Pour des doses plus importantes, des troubles de la conscience, des troubles de la repolarisation et des extrasystoles ventriculaires ont été rapportés surtout en cas d'hypokaliémie associée. Il n'y a pas de trouble de la conduction auriculoventriculaire. Le traitement est symptomatique associé à une décontamination digestive précoce, en respectant ses contre-indications.

Tiemonium (Viscéralgine® forte)

Antispasmodique anticholinergique, il induit, en cas d'intoxication, des effets atropiniques : sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, confusion mentale, notamment chez les personnes âgées (voir noramidopyrine).

Tramadol [58-60]

Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opiacés avec une affinité plus marquée pour les récepteurs μ . C'est aussi un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Dans une étude rétrospective portant sur 190 cas d'intoxication monomédicamenteuse par tramadol, dont 55 % de femmes, les ingestions aiguës représentaient 90 % des cas. L'âge des patients allait de 9 mois à 80 ans. Le suicide était la circonstance la plus fréquente. Les symptômes les plus fréquents étaient une dépression du système nerveux central (27 %), des nausées et vomissements (21 %), une tachycardie (17 %) et des convulsions (14 %). La dose la plus élevée était de 5 000 mg. La dose la plus faible de tramadol associée avec des convulsions était de 200 mg et 85 % des convulsions sont survenues dans les 6 heures qui suivaient l'ingestion. Les symptômes ont disparu en 24 heures chez 97 % des 121 patients qui avaient des symptômes. La naloxone a amélioré la dépression du système nerveux central chez sept des huit patients chez qui la réponse a été documentée [59]. Dans un cas d'intoxication aiguë est survenu un collapsus cardiovasculaire avec effet stabilisant de membrane (voir supra).

Valproate [61-63], valpromide (Dépakine®), Dépamide®)

Des effets toxiques sont fréquemment observés lorsque la dose quotidienne dépasse 1 800 mg. Un trouble de conscience est observé pour des doses ingérées supérieures à 200 mg/kg. Les signes cliniques sont essentiellement neurologiques avec somnolence, syndrome confusionnel et, plus rarement, un coma profond hypotonique. Lors d'intoxications massives, des convulsions et des altérations hémodynamiques avec collapsus et bradycardie ont été décrites. Des anomalies métaboliques avec baisse du taux de prothrombine, hyperammoniémie, hyponatrémie, acidose métabolique avec hyperlactacidémie sont possibles. Ces acidoses métaboliques sont associées à une augmentation du trou anionique qui n'est pas corrélée à la lactacidémie ni expliquée par la présence de l'anion valproate. L'absence d'insuffisance rénale et de corps cétoniques dans les urines écarte l'existence d'un acide endogène. Les cas d'intoxications fatales décrits sont survenus dans un contexte d'œdème cérébral plus ou moins retardé avec hyperammoniémie, qui serait, selon certains auteurs, l'expression d'une enzymopathie (anomalie du cycle de l'urée) asymptomatique préexistante. Les délais de survenue de ces œdèmes cérébraux sont en moyenne de 2 à 3 jours, plus courts dans certaines publications (12 heures).

Il existe une relation entre le pic de concentration sanguine et la sévérité. Un pic supérieur ou égal à 450 mg/l est associé à une intoxication de gravité modérée tandis qu'un pic supérieur ou égal à 850 mg/l est associé à une évolution fatale.

La thérapeutique est symptomatique, associée à une décontamination gastro-intestinale précoce, dans l'heure qui suit l'ingestion, en respectant ses contre-indications. L'intérêt d'un traitement par L-carnitine (100 mg $\text{kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$ pendant 3 jours) est discuté. Il normaliserait les voies métaboliques de l'acide valproïque et diminuerait la formation de métabolites potentiellement hépatotoxiques. Ce traitement n'a pas été validé par des études cliniques [20].

White Spirit (ingestion)

Hydrocarbure distillant au-dessous de 300 °C, ce produit est très largement employé comme solvant (peintures, vernis, produits phytosanitaires, encres, émaux, etc.). La lipophilie des hydrocarbures pétroliers leur confère des propriétés toxiques communes à tous les solvants organiques : ils sont irritants parce qu'ils dissolvent les lipides des revêtements superficiels et ils sont dépresseurs du système nerveux central où ils se concentrent.

L'ingestion d'hydrocarbures pétroliers liquides est immédiatement suivie de troubles digestifs (sensation de brûlure buccopharyngée, rétrosternale et épigastrique, nausées et vomissements) ; en cas d'ingestion massive, des douleurs abdominales diffuses et une diarrhée apparaissent quelques heures plus tard. Tous ces effets sont liés au pouvoir irritant des hydrocarbures. Les vomissements et la diarrhée sont riches en solvants : ils sont responsables d'une irritation qui peut être sévère, si la peau n'est pas rapidement décontaminée.

La dépression du système nerveux central apparaît après un délai variable, dépendant de la nature du solvant ingéré. Elle se manifeste d'abord par un syndrome ébrié. En cas de prise massive, un coma fait suite à ces troubles initiaux ; la survenue de convulsions, de troubles hémodynamiques ou d'une dépression respiratoire est rare ; elle est toujours contemporaine d'un coma profond et d'une pneumopathie d'inhalation sévère. En l'absence de complication, les troubles de conscience régressent en quelques heures.

L'ingestion d'hydrocarbures pétroliers liquides, distillant au-dessous de 300 °C, est en outre responsable d'une pneumopathie d'inhalation. La basse tension de surface de ces solvants leur confère un fort pouvoir couvrant qui explique la survenue de pneumopathies étendues, même lorsque la quantité ingérée est modérée. La quantité ingérée nécessaire pour produire une pneumopathie est variable selon le solvant ingéré, toujours supérieure à 1 ml kg^{-1} et beaucoup plus faible que la dose minimale nécessaire pour produire une dépression du système nerveux central. La pneumopathie est la complication la plus constante de l'ingestion d'hydrocarbures pétroliers ; c'est aussi la plus grave. Au début, elle est cliniquement bien tolérée : l'ingestion est souvent immédiatement suivie d'une toux et, parfois, d'une dyspnée. Ces manifestations initiales sont fréquemment rapidement régressives, ce qui ne doit pas rassurer. C'est la radiographie pulmonaire qui fait le diagnostic et détermine la conduite à tenir. Les signes radiologiques apparaissent toujours dans les 8 heures qui suivent l'ingestion ; ils sont souvent présents moins de 1 heure après la prise. Les lobes moyen et inférieur droits sont les plus souvent touchés. Une ingestion massive peut être responsable d'une atteinte diffuse des deux champs pulmonaires. Les images observées sont des opacités floconneuses, mal limitées, avec un bronchogramme aérien traduisant un œdème alvéolaire. La pneumopathie s'accompagne toujours d'une fièvre (38-39 °C), d'une hyperleucocytose et d'une hypocholestérolémie. En l'absence de surinfection, ces symptômes sont spontanément résolutifs en 48 heures.

L'atteinte pulmonaire, lorsqu'elle est limitée, évolue presque toujours simplement : les manifestations cliniques régressent en 2 à 3 jours ; les images radiologiques disparaissent en 1 à 2 semaines. Les pneumopathies étendues mettent parfois en jeu le pronostic vital, pendant les premiers jours de l'intoxication.

La complication la plus fréquente est la surinfection bactérienne : l'atteinte parenchymateuse peut s'accompagner d'une pleurésie ou d'un pyopneumothorax. À distance, un emphyème bulleux ou des pneumatocèles transitoires apparaissent parfois ; ils sont plus fréquents chez l'enfant. À terme, la guérison sans séquelle est la règle.

Quelques cas d'hémolyse ou d'atteinte tubulaire rénale, compliquant des intoxications massives, ont aussi été rapportés.

Sur place, il ne faut ni faire boire du lait, ni provoquer de vomissements. L'intoxiqué doit être placé en position latérale de sécurité pour éviter les fausses routes, au cours des vomissements.

À l'hôpital, il ne faut pas pratiquer d'évacuation gastrique si le malade est conscient, chaque nouveau passage au niveau du carrefour aérodigestif aggravant la pneumopathie. Lorsque l'intoxiqué est comateux, un lavage gastrique peut être mis en œuvre après intubation trachéale. La radiographie pulmonaire permet de juger de l'atteinte parenchymateuse et de décider du traitement.

En l'absence de pneumopathie, un pansement digestif est prescrit. L'intoxiqué regagne son domicile et surveille sa température pendant 48 heures. En cas de fièvre, il doit revenir consulter et un cliché pulmonaire de contrôle doit être réalisé.

L'atteinte d'un seul lobe est de pronostic favorable. Elle nécessite toutefois une surveillance clinique, radiologique et biologique de quelques jours. L'antibiothérapie n'est pas nécessaire d'emblée. Il faudra en discuter l'indication si la fièvre et l'hyperleucocytose persistent au-delà de la 48^e heure. La corticothérapie est inutile.

Si plusieurs lobes sont touchés, le malade doit être placé en milieu de soins intensifs, même si son état est, au départ, cliniquement satisfaisant : les atteintes parenchymateuses étendues nécessitent souvent la mise en œuvre d'une assistance ventilatoire dans les heures qui suivent l'accident. Une antibiothérapie doit être entreprise d'emblée ; en cas de surinfection, elle sera secondairement adaptée au germe en cause. La corticothérapie est inutile.

Le reste du traitement est symptomatique : les malades comateux sont intubés et ventilés ; les solvants étant, en partie, éliminés par voie respiratoire, il faut éviter le *rebreathing* qui pourrait prolonger les troubles de conscience.

L'inhalation d'aérosols ou de fortes concentrations de vapeurs d'hydrocarbures pétroliers est responsable d'une irritation modérée des muqueuses respiratoires et de troubles de conscience (syndrome ébrieux, puis coma). Une irritation sévère (trachéobronchite hémorragique, œdème pulmonaire) peut résulter de l'inhalation d'aérosols solides dont des hydrocarbures sont les solvants (imperméabilisants). Chez les toxicomanes qui inhalent les solvants à partir de sacs de matière plastique, l'association d'une concentration massive d'hydrocarbures et d'une pression partielle en oxygène basse produit parfois des troubles de l'excitabilité cardiaque.

Les projections oculaires ou cutanées d'hydrocarbures pétroliers nécessitent un lavage immédiat de 15 minutes à l'eau. Si le contact est prolongé, les solvants sont responsables d'une irritation locale qui peut être sévère. Après la décontamination, les lésions oculaires ou cutanées sont traitées symptomatiquement.

Les contaminations cutanées étendues peuvent être à l'origine d'une intoxication systémique.

- [5] Increase in poisoning deaths caused by non-illicit drugs--Utah, 1991-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;**54**:33-6.
- [6] Jones AL, Volans G. Management of self poisoning. *BMJ* 1999;**319**:1414-7.
- [7] Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;**35**:711-9.
- [8] Mégarbane B, Baud F. *Intoxications médicamenteuses*. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Toxicologie professionnelle, 16-001-G-10; 2002 (31p).
- [9] Isbister GK, Murray L, John S, Hackett LP, Haider T, O'Mullane P, et al. Amisulpride deliberate self-poisoning causing severe cardiac toxicity including QT prolongation and torsades de pointes. *Med J Aust* 2006;**184**:354-6.
- [10] Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. *Toxicol Rev* 2005;**24**:187-94.
- [11] Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005;**24**:205-14.
- [12] Bateman DN. Tricyclic antidepressant poisoning: central nervous system effects and management. *Toxicol Rev* 2005;**24**:181-6.
- [13] Paakkari I. Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride. *Toxicol Lett* 2002;**127**:279-84.
- [14] Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002;**17**:389-419.
- [15] DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999;**21**:281-95.
- [16] Philpot EE. Safety of second generation antihistamines. *Allergy Asthma Proc* 2000;**21**:15-20.
- [17] Bockholdt B, Klug E, Schneider V. Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int* 2001;**119**:138-40.
- [18] Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract* 2003;**135**:54-60 [suppl].
- [19] Buckley NA, McManus PR. Changes in fatalities due to overdose of anxiolytic and sedative drugs in the UK (1983-1999). *Drug Saf* 2004;**27**:135-41.
- [20] Reith DM, Fountain J, McDowell R, Tilyard M. Comparison of the fatal toxicity index of zopiclone with benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;**41**:975-80.
- [21] Tracey JA, Cassidy N, Casey PB, Ali I. Bupropion (Zyban) toxicity. *Ir Med J* 2002;**95**:23-4.
- [22] Tracey JA. Zyban-- is there a cause for concern? *Expert Opin Drug Saf* 2002;**1**:303-5.
- [23] Druteika D, Zed PJ. Cardiotoxicity following bupropion overdose. *Ann Pharmacother* 2002;**36**:1791-5.
- [24] Tichadou L, de Haro L, Drouet G, Hayek-Lanthois M, Arditti J, Valli M. Intoxications par le bupropion : expérience française du centre antipoison de Marseille durant la première année de commercialisation du Zyban. *Thérapie* 2003;**58**:178-80.
- [25] Colbridge M, Dargan P, Jones A. Bupropion: the experience of the national poisons information service (London). *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;**40**:398-9.
- [26] Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care* 2001;**17**:452-6.
- [27] Brahmi N, Kouraichi N, Thabet H, Amamou M. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;**24**:440-3.
- [28] Smith ER, Klein-Schwartz W. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2005;**28**:437-43.
- [29] Martin J, Monteiro Rodrigues A, Harry P. Évaluation des risques de surdosages en clobutinol. In: 44e congrès de la Société de Toxicologie Clinique; Angers, 23-24 novembre 2006.
- [30] Rocha C, Barbosa M. QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant. *Pediatr Cardiol* 2005;**26**:720-3.
- [31] Ross MP, Spiller HA. Fatal ingestion of sodium hypochlorite bleach with associated hypernatremia and hyperchloremic metabolic acidosis. *Vet Hum Toxicol* 1999;**41**:82-6.
- [32] De Letter EA, Piette MH, Lambert WE, Cordonnier JA. Amphetamines as potential inducers of fatalities: a review in the district of Ghent from 1976-2004. *Med Sci Law* 2006;**46**:37-65.
- [33] Landry MJ. MDMA: a review of epidemiologic data. *J Psychoactive Drugs* 2002;**34**:163-9.
- [34] Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacol Ther* 2003;**98**:35-58.
- [35] Burgess C, O'Donohoe A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000;**15**:287-94.



Références

- [1] Saviuc O, Hanna J, Danel V. Épidémiologie des intoxications : plus de 2 000 décès par an. *Rev Prat Med Gen* 1999;**13**:2054-7.
- [2] Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Reanimation* 2005;**14**:721-6.
- [3] Boelle PY, Flahault A. Suicide trends in France and UK. *Lancet* 1999;**353**:1364.
- [4] Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales 1993-2002. *Health Stat Q* 2004;**23**:18-24.

- [36] Stefanidou M, Athanaselis S. Toxicological aspects of fire. *Vet Hum Toxicol* 2004;**46**:196-9.
- [37] Enkhbaatar P, Traber DL. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury. *Clin Sci* 2004;**107**:137-43.
- [38] Alarie Y. Toxicity of fire smoke. *Crit Rev Toxicol* 2002;**32**:259-89.
- [39] Baud F. Intoxication par les fumées d'incendie. *Rev Prat Med Gen* 2000;**14**:379.
- [40] Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**:666-74.
- [41] Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol* 2004;**19**:565-76.
- [42] Vormfelde SV, Poser W. Death attributed to methadone. *Pharmacopsychiatry* 2001;**34**:217-22.
- [43] Sachdeva DK, Stadnyk JM. Are one or two dangerous? Opioid exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2005;**29**:77-84.
- [44] Mathieu D, Mathieu-Nolf M. Oxygen therapy for CO poisoning: rationale and recommendations. *Przegl Lek* 2005;**62**:436-7.
- [45] Buckley NA, Isbister GK, Stokes B, Juurlink DN. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Toxicol Rev* 2005;**24**:75-92.
- [46] Yapaci E, Uysal O, Demirbilek H, Olgar S, Nacar N, Ozen H. Hypoglycaemia and hypothermia due to nimesulide overdose. *Arch Dis Child* 2001;**85**:510.
- [47] Seaburg HL, McLendon BM, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated severe hyperglycemia, ketonuria, and acidosis: case report and review of literature. *Pharmacotherapy* 2001;**21**:1448-54.
- [48] Antia SX, Sholevar EH, Baron DA. Overdoses and ingestions of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;**15**:970-85.
- [49] Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 2006;**63**:1821-7.
- [50] Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care* 2002;**6**:108-10.
- [51] Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2) (CD003328).
- [52] Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is long enough? *Pharmacotherapy* 2003;**23**:1052-9.
- [53] Ray DE, Fry JR. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol Ther* 2006;**111**:174-93.
- [54] Proudfoot AT. Poisoning due to pyrethrins. *Toxicol Rev* 2005;**24**:107-13.
- [55] Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev* 2005;**24**:93-106.
- [56] Bateman DN. Management of pyrethroid exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;**38**:107-9.
- [57] Ray DE, Forshaw PJ. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;**38**:95-101.
- [58] Jovanovic-Cupic V, Martinovic Z, Nestic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol* 2006;**44**:143-6.
- [59] Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005;**39**:1039-44.
- [60] Garrett PM. Tramadol overdose and serotonin syndrome manifesting as acute right heart dysfunction. *Anaesth Intensive Care* 2004;**32**:575-7.
- [61] Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;**40**:789-801.
- [62] Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005;**9**:431-40.
- [63] Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;**38**:755-60.

A. Villa, Praticien hospitalier.

Centre antipoison et de toxicovigilance de Paris, hôpital Fernand Widal, université Paris VII, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75010 Paris, France.

F. Baud, Professeur des Universités, praticien hospitalier (frederic.baud@lrp.aphp.fr).

B. Megarbane, Praticien hospitalier.

Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, université Paris VII, Inserm U705-2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

F. Lapostolle, Praticien hospitalier.

Samu 93, hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93100 Bobigny, France.

R. Garnier, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.

Centre antipoison et de toxicovigilance de Paris, hôpital Fernand Widal, université Paris VII, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75010 Paris, France.

C. Bismuth, Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, université Paris VII, Inserm U705-2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Villa A., Baud F., Megarbane B., Lapostolle F., Garnier R., Bismuth C. Intoxications aiguës les plus fréquentes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-030-A-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

