

# Cours de Résidanat

## Sujet : 48

### Intoxications par le CO, les organophosphorés et les psychotropes

#### Physiopathologie, Diagnostic, Traitement

#### Objectifs :

##### Intoxications par le CO.

1. Décrire le rôle de l'hémoglobine dans le transport des gaz respiratoires.
2. Décrire la chaîne de formation du monoxyde de carbone (CO).
3. Expliquer les mécanismes physiopathologiques de la toxicité du CO.
4. Décrire les circonstances de survenue d'une intoxication oxycarbonée.
5. Etablir le diagnostic d'une intoxication oxycarbonée, à partir des données anamnestiques, cliniques et paracliniques.
6. Planifier la prise en charge thérapeutique de l'intoxication oxycarbonée selon le terrain et la gravité.
7. Préciser les complications et les séquelles de l'intoxication au CO.

##### Intoxications par les organophosphorés.

8. Expliquer le mécanisme physiopathologique de l'intoxication aux organophosphorés.
9. Décrire les circonstances de survenue d'une intoxication aiguë ou chronique par les organophosphorés.
10. Etablir le diagnostic d'une intoxication aiguë ou chronique par les organophosphorés, à partir des données anamnestiques, cliniques et paracliniques.
11. Planifier la prise en charge thérapeutique de l'intoxication aiguë par les organophosphorés.
12. Préciser les paramètres de surveillance cliniques et paracliniques de l'intoxication aiguë par les organophosphorés.
13. Reconnaître les complications immédiates, à moyen et à long terme de l'intoxication aiguë et chronique aux organophosphorés.
14. Etablir les modalités de prévention de l'intoxication aiguë et chronique par les organophosphorés.

##### Intoxications par les psychotropes.

15. Classer les psychotropes en fonction de leurs propriétés pharmacodynamiques.
16. Etablir le diagnostic d'une intoxication aiguë aux psychotropes, à partir des données anamnestiques, cliniques et paracliniques.
17. Préciser les critères de gravité cliniques et paracliniques de l'intoxication aiguë aux psychotropes.
18. Planifier la conduite thérapeutique symptomatique et spécifique de l'intoxication aiguë.

## INTOXICATIONS PAR LE MONOXYDE DE CARBONE

### 1. Généralités :

L'oxygène ( $O_2$ ) et le gaz carbonique ( $CO_2$ ) sont transportés par la circulation sanguine des poumons vers les tissus et des tissus vers les poumons. Le sang fixe l' $O_2$  et le  $CO_2$  de manière réversible sous l'influence d'un gradient de pression partielle.

Les gaz respiratoires sont transportés en milieu liquide (plasma, cytoplasme du globule rouge) sous deux formes possibles : dissoute et combinée à un transporteur ou après réaction chimique. Seule la fraction dissoute du gaz participe à la pression partielle.

Le volume de gaz dissous dans un liquide est déterminé par la pression partielle du gaz, son coefficient de solubilité et la température du liquide.

Le transport du gaz carbonique se fait sous forme dissoute dans le plasma et le cytoplasme des globules rouges (5-10%) et sous forme combinée après réaction chimique avec les bicarbonates dans le plasma (60-65%) ou lié à l'hémoglobine dans les GR (30%).

Le transport de l'oxygène se fait essentiellement sous forme combinée, lié à l'hémoglobine dans les globules rouges (97%). Une faible quantité reste dissoute dans le plasma et le cytoplasme des globules rouges (3%).

### 2. Rôle de l'hémoglobine dans le transport des gaz respiratoires :

La capacité du sang à transporter de l'oxygène, encore appelée pouvoir oxyphorique du sang, est considérablement augmentée par la présence d'hémoglobine

L'hémoglobine est une molécule de protéine présente exclusivement dans les globules rouges et qui a pour rôle de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus du corps et le gaz carbonique des tissus vers les poumons.

L'hémoglobine est composée de quatre molécules de protéines, appelées globulines, qui sont reliées entre elles. La molécule d'hémoglobine adulte normale (HBG) est composée de deux chaînes alpha-globulines et deux chaînes bêta-globulines. Chez les fœtus et les nourrissons, les chaînes bêta ne sont pas présentes, la molécule d'hémoglobine est juste constituée de deux chaînes alpha et de deux chaînes gamma. Pendant la croissance de l'enfant, les chaînes gamma sont progressivement remplacées par des chaînes bêta, formant ainsi une structure d'hémoglobine adulte.

Chaque chaîne de globulines contient une importante structure centrale appelée la molécule hème. Cette molécule hème contient du fer qui est vital dans le transport de l'oxygène et

du dioxyde de carbone dans le sang. Le fer contenu dans l'hémoglobine est également responsable de la couleur rouge caractéristique du sang.

L'hémoglobine joue également un rôle important dans le maintien de la forme des globules rouges. Dans leur forme naturelle, les globules rouges sont ronds avec un centre assez petit, ressemblant à un donuts sans le trou au milieu. Une structure anormale de l'hémoglobine peut donc influencer sur la forme des globules rouges et entraver leur fonction et leur flux à travers les vaisseaux sanguins. Le taux d'hémoglobine est exprimé (g/dL). Le taux normal d'hémoglobine dépend de l'âge et, à partir de l'adolescence, du sexe de la personne. Les valeurs normales sont les suivantes :

- Nouveau-né : 17 à 22 g / dL
- Bébé d'une semaine : 15 à 20 g / dL
- Bébé d'un mois : 11 à 15gm/dL
- Enfant : 11 à 13 g / dl
- Adulte : 14 à 18 g / dL (homme) et 12 à 16 g / dl (femme)
- Age mûr : de 12,4 à 14,9 g / dl (homme) et 11,7 à 13,8 g / dl (femme)

L'hémoglobine est une protéine transporteuse ayant :

- une fixation réversible et instable d'un ligand (ex. O<sub>2</sub>) sur un site de fixation
- une affinité protéine-ligand plus grande au départ qu'à l'arrivée

Les termes hémoglobine ou dé-oxyhémoglobine (Hb) désignent la molécule lorsqu'elle ne porte pas d'oxygène, le terme d'oxyhémoglobine désigne la molécule lorsqu'elle porte de l'O<sub>2</sub> (HbO<sub>2</sub>). La forme adoptée par l'oxyhémoglobine ou hémoglobine R (pour 'Relax') est légèrement plus petite que celle de l'hémoglobine non oxygénée encore appelée T, pour 'Tense'.

On appelle saturation de l'hémoglobine la proportion de molécules présentes sous la forme oxygénée. Elle se note SO<sub>2</sub>, elle est exprimée en pourcentage.

L'hémoglobine peut fixer de nombreux autres ligands physiologiques sur d'autres sites propres : H<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub>, ATP, 2-3DPG, CO, etc. Chacun de ces ligands peut modifier la conformation et donc l'affinité de la protéine pour d'autres ligands, en particulier pour l'oxygène.

Les interactions complexes, successives et coopératives, entre l'oxygène et les quatre sites vecteurs de son enzyme porteuse expliquent que la cinétique de la réaction de dissociation de l'hémoglobine ne soit pas une relation simplement linéaire ou hyperbolique en fonction de la pression partielle en O<sub>2</sub>, mais une sigmoïde. Cette courbe de dissociation de

l'oxyhémoglobine est encore appelée courbe de Barcroft. Elle met en relation la saturation de l'hémoglobine et la pression partielle en oxygène. Sa forme particulière peut se décomposer en deux parties. Dans sa phase ascendante de faibles différences de  $PO_2$  entraîneront d'importants échanges d' $O_2$  et donc de grandes modifications de  $SO_2$ . Par contre dans la phase de plateau, l'hémoglobine est quasi totalement saturée quelle que soit la  $PO_2$ . La transition entre ces deux comportements très différents se situe aux environs d'une  $PO_2$  de 60 mmHg, correspondant à une  $SO_2$  de 90% (Annexe 1).

Cette forme est très avantageuse sur le plan physiologique. D'une part elle garantit une captation maximale d'oxygène aux  $PO_2$  normalement rencontrées dans les alvéoles pulmonaires et autre part elle permet à l' $HbO_2$  de céder rapidement une grande partie de son oxygène dès que la  $PO_2$  baisse en dessous de 60 mmHg (8 kPa) c'est-à-dire là où il est utilisé. Le plateau se nomme parfois la partie 'artérielle' ou 'pulmonaire' de la courbe, la partie verticale étant alors son versant 'veineux' ou 'tissulaire'. Ces deux versants sont également appelés effet Haldane et l'effet Bohr.

L'effet Bohr est le fait que lorsque la  $PCO_2$  augmente, l'affinité de l'Hb pour l' $O_2$  va diminuer. Cela est dû à une stabilisation de la forme tendue par fixation du  $CO_2$  à l'extrémité des chaînes de globines (+effet du pH qui diminue, qui joue sur la création de nouvelles liaisons faibles qui stabilisent la forme tendue toujours).

On dit que l'effet Bohr agit au niveau des tissus actifs car il y a rejet de  $CO_2$  et diminution du pH à proximité de ces derniers lorsqu'ils travaillent. Cela favorise la libération de l' $O_2$ , nécessaire à leur activité.

A l'inverse, l'effet Haldane, est le fait que l'augmentation de la  $PaO_2$  favorise une libération de  $CO_2$ . L'effet Haldane joue au niveau des poumons, afin de libérer le  $CO_2$  transporté par l'Hb.

Plusieurs facteurs physiologiques sont susceptibles de modifier l'affinité de l'hémoglobine adulte normale pour l'oxygène. Ces facteurs sont le pH, quelle que soit l'origine de sa variation, le gaz carbonique, par l'intermédiaire du pH et par sa présence propre, la température tissulaire et la concentration de 2,3 Diphosphoglycérates (DPG, métabolite de la glycolyse dans les GR). La courbe de dissociation (Annexe 1) n'est donc correcte que dans des conditions standards : pH=7,40,  $PCO_2$ =40 mmHg (5,3 kPa), température=37°C, normothyroïdie et concentrations normales de 2,3-DPG.

Un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche existe en hypothermie, en situation d'alcalose ou d'hypocapnie, et lorsque la concentration intra-érythrocytaire de 2-3 DPG est abaissée. La baisse de la  $PCO_2$  au niveau des capillaires

longeant les alvéoles induit donc un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche et favorise localement la prise en charge de l'O<sub>2</sub> (Annexe 2). Un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine se rencontre dans toutes les circonstances liées à une activité métabolique accrue : augmentation de la température, acidose, hypercapnie. Le déplacement vers la droite de sa courbe de dissociation signifie que l'hémoglobine présente une affinité diminuée pour l'oxygène (Annexe 2).

Le CO<sub>2</sub> est le produit final du métabolisme cellulaire. Le CO<sub>2</sub> est 24 fois plus soluble dans l'eau que l'O<sub>2</sub> et sa capacité de diffusion est 20 fois supérieure. Mais la plus grande quantité de CO<sub>2</sub> stockée dans l'organisme l'est sous forme de carbonates et bicarbonates de calcium dans les os. De façon aiguë le CO<sub>2</sub> sanguin se répartit de façon variable et réversible entre plasma et érythrocytes qui, ensemble, assurent son transport des tissus vers les poumons.

Environ 5% du CO<sub>2</sub> sont dissous dans l'eau du plasma et 5 % supplémentaires sont présents dans le plasma liés aux terminaisons NH<sub>2</sub> des protéines pour former des carbamates. Le reste (90%) est présent sous forme d'ions bicarbonates.

Théoriquement le CO<sub>2</sub> peut se combiner avec l'eau pour former de l'acide carbonique lui-même dégradé en ion H<sup>+</sup> et bicarbonate :



La plus grande partie du CO<sub>2</sub> diffuse dans les globules rouges où une enzyme, l'anhydrase carbonique, accélère plusieurs milliers de fois la vitesse de formation de l'acide carbonique, déplaçant alors la relation vers la droite. Au niveau des poumons la réaction est fortement déplacée vers la gauche, les ions H<sup>+</sup> et bicarbonate se recombinant en acide carbonique pour donner de l'eau et du CO<sub>2</sub> rapidement éliminé vers les alvéoles, ce qui garantit le sens de la réaction.

### **3. Chaîne de formation du monoxyde de carbone (CO) :**

Le CO est un gaz inodore, incolore, insipide, non irritant, non suffocant, inflammable et potentiellement détonant. Sa densité, très proche de celle de l'air, est de 0,967.

Il diffuse très rapidement dans le milieu ambiant en occupant tout l'espace disponible, ce qui est potentiellement dangereux en milieu fermé.

Le CO se produit par la combustion incomplète d'une matière carbonée, du fait d'une quantité insuffisante d'oxygène. Lorsque l'oxygénation du foyer est insuffisante pour brûler complètement les gaz formés à partir de la matière, mais la réaction est assez exothermique pour élever et maintenir la température au-delà de 950 °C, le monoxyde de carbone se forme préférentiellement au dioxyde de carbone.

Il s'en produit à chaque instant de la vie quotidienne et dans d'innombrables circonstances : depuis la simple cigarette, en passant par l'usage de véhicules de transport, de moyens de chauffage et de cuisson domestiques, jusqu'aux nécessités de multiples activités industrielles. Il en résulte une contamination continue et croissante de l'atmosphère que nous respirons, à des niveaux fluctuant entre 50 et 100ppm, et un taux sanguin « normal » de carboxyhémoglobine de 2 à 5% (8 à 10% chez les fumeurs).

#### **4. Les circonstances de survenue d'une intoxication oxycarbonée (Objectif N°4)**

✚ Les circonstances aboutissant à une concentration toxique de CO dans l'atmosphère sont très variées. L'essentiel des intoxications aiguës au CO est d'origine accidentelle, survenant en milieu domestique (plus de la moitié de l'ensemble des cas).

Les scénarios de l'intoxication oxycarbonée domestique sont univoques et réalisent un piège inéluctable :

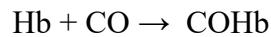
- Une combustion de mauvaise qualité aboutissant à une production accrue de CO (charbon humide ou de mauvaise qualité, brûleur mal réglé, tirage de poêle insuffisant, carburateur de voiture encrassé...) dans un local hermétiquement clos ou insuffisamment aéré.
- Une évolution exponentielle de la production de CO en raison de la raréfaction de l'oxygène dans l'enceinte (consommé et non renouvelé), associée souvent à une rétention de vapeur d'eau, accroissant elle-même la production de CO.
- Une atmosphère toxique, échappant à la vigilance des victimes (le CO est incolore et indolore) et inhibant rapidement toute prise de conscience du danger et velléité de réaction salvatrice.
- En ce qui concerne les gaz d'hydrocarbures, leur mauvaise combustion peut également aboutir à une production excessive de CO, dans les conditions ci-dessus décrites ; mais le plus souvent il s'agit d'une anoxie directe par raréfaction de l'oxygène dans un local non aéré, par suite d'une fuite dans les conduites d'alimentation d'un chauffage ou d'une cuisinière.

✚ Mais elles peuvent s'observer de manière sporadique au cours d'incendies voire d'éruptions volcaniques, où elles s'associent à d'autres mécanismes d'anoxie (acide cyanhydrique, nitrile, dérivés sulfurés, lésions broncho-pulmonaires) et d'autres lésions (brûlures, traumatismes ...);

✚ Nous évoquerons pour mémoire, les exceptionnels cas criminels, ou l'usage à but suicidaire des gaz d'hydrocarbures, notamment aux USA.

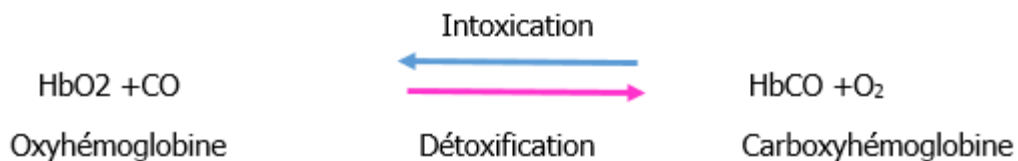
### 5. Physiopathologie de l'intoxication au monoxyde de carbone (CO) :

L'hémoglobine (Hb) s'associe préférentiellement avec le CO (affinité 230 fois plus grande) plutôt qu'avec l'oxygène, et cette fixation est irréversible.



Le CO donne avec l'hémoglobine du sang une combinaison dénommée carboxyhémoglobine (HbCO), incapable de s'oxyder à l'air comme le fait l'hémoglobine. Il inactive ainsi une certaine proportion de l'hémoglobine du sang, qui de ce fait n'est plus apte à jouer son rôle de vecteur d'oxygène au travers de l'organisme. Le monoxyde de carbone est même capable de décomposer l'oxyhémoglobine selon la réaction :

De plus, le CO déplace l'oxygène de sa combinaison avec l'hémoglobine (appelé oxyhémoglobine, HbO<sub>2</sub>) et entraîne donc de l'anoxémie (baisse de l'oxygène sanguin), puis une asphyxie qui peut être mortelle.



Mais cette dernière réaction est réversible. En effet l'oxygène (O<sub>2</sub>) peut agir sur la HbCO pour déplacer le CO de sa combinaison et reformer de la HbO<sub>2</sub>.

De manière générale, le CO se peut se fixer sur les toutes les protéines contenant un hème, et notamment sur la myoglobine et les cytochromes (dont le cytochrome aa<sub>3</sub>, également connu sous le nom de cytochrome oxydase, qui est l'enzyme mitochondriale intervenant en fin de chaîne respiratoire et qui catalyse la réduction de l'oxygène moléculaire en eau) empêchant l'utilisation tissulaire de l'O<sub>2</sub>.

L'inhalation de CO induit rapidement une anoxie tissulaire diffuse, dont l'expression clinique est essentiellement neurologique et cardio-circulatoire. Le degré d'anoxie est directement corrélé à la concentration de CO dans l'air inhalé et à la durée pendant laquelle la victime a été exposée. Les mécanismes de l'anoxie sont multiples et conjuguent leurs effets. Le défaut du transport de l'oxygène vers les tissus périphériques par l'hémoglobine en est le facteur essentiel. Cette dernière est en effet accaparée par le CO vis-à-vis duquel elle exerce une affinité 200 à 250 fois supérieure à celle de l'oxygène (Annexe 3). La liaison qui en résulte est stable mais réversible, d'autant plus rapidement que l'air est enrichi en oxygène et soumis à



une pression supra atmosphérique (hyperbare). A ce mécanisme principal, s'ajoute un défaut de libération et d'utilisation du peu d'oxygène véhiculé par l'hémoglobine aux tissus périphériques : le CO altère en effet divers pigments et enzymes respiratoires (myoglobine, cytochrome, peroxydases, catalase...) et engendrerait une histotoxicité locale, par le biais de perturbations micro circulatoires.

Quand l'intoxication survient chez une femme enceinte, les particularités de la liaison du CO avec l'hémoglobine fœtale implique un risque accru sur le fœtus et impose des modalités thérapeutiques adaptées : la liaison du CO avec l'hémoglobine fœtale est en effet retardée de plusieurs heures par rapport à celle de l'hémoglobine maternelle ; elle est surtout plus intense et plus prolongée, menaçant pendant de plus longs délais des tissus particulièrement sensibles à l'anoxie.

Enfin, au cours des intoxications par inhalation directe de gaz d'hydrocarbures (méthane, butane, propane) sans production de CO, à la raréfaction de l'oxygène dans l'air de l'enceinte où s'est répandu le gaz, s'ajouterait également une toxicité tissulaire directe dont la réalité et les mécanismes ne sont pas encore établis. Les conséquences sont en tout état de cause, strictement superposables à celle de l'intoxication au CO.

## **6. Etablir le diagnostic de l'intoxication au CO :**

Les effets d'une intoxication au monoxyde de carbone varient selon :

- la quantité de monoxyde de carbone dans l'air; (annexe 4)
- la durée de l'exposition de la personne au monoxyde de carbone;
- la sensibilité de la personne aux effets de ce gaz;
- l'état de santé antérieur de la personne.

### **6.1.Données anamnestiques :**

Les terrains à risque sont :

- les femmes enceintes ~~et du risque encouru pour le fœtus~~ à cause des risques encourus pour le fœtus.
- les enfants de moins de deux ans (comportement atypique tel que des cris)
- les personnes âgées (les signes sont non spécifiques car ils peuvent être attribués à tort à l'âge).

Les signes fonctionnels décelés sont :

- ~~Pour 80% des cas : des céphalées~~ Des céphalées dans 80% des cas.
- ~~Pour 75% des cas : des vertiges~~ Des vertiges dans 75% des cas.
- ~~Pour 51% des cas : des nausées~~ Des nausées dans 51% des cas.



La triade classique est faite de céphalées, nausées-vomissements et vertiges.

Lors d'une exposition plus importante des signes d'ordre neurologiques et sensoriels apparaissent : 16% des cas sont victimes d'excitation, d'agitation, d'ataxie, de confusion, et plus grave des cas constatés subissent une perte de conscience ou de coma (3 à 13 % des cas). Ces symptômes sont peu spécifiques, si on ne pense pas au monoxyde de carbone, on peut facilement passer à côté du diagnostic et ceci conduit à une sous-estimation des intoxications au monoxyde de carbone notamment chez des malades « vasculaires » connus et au retard de prise en charge.

Ce sont donc, les circonstances d'apparition des symptômes qui doivent nous préoccuper, nous et notre entourage. Des symptômes survenant majoritairement en un même lieu et souvent au même moment de la journée ou de la semaine peuvent suggérer une intoxication au monoxyde de carbone.

Ainsi, des malaises survenant dans des pièces sensibles mal aérées, équipées par exemple de chauffe-eau à gaz, ou plusieurs personnes de la famille se plaignant de maux de tête, vertiges et nausées, sont autant de signe qu'il ne faut pas prendre à la légère et l'on doit se demander s'il ne s'agit pas d'un cas d'intoxication au monoxyde de carbone doivent faire suspecter une intoxication au monoxyde de carbone, par défaut d'évacuation des gaz toxiques.

## 6.2. Examen physique :

- **Les signes neurologiques** sont les manifestations les plus précoces, ils débutent par une séméiologie fonctionnelle riche faite essentiellement de céphalées, souvent intenses, euphorie ébriété... On peut parfois observer des troubles psychiques divers dominés par l'agitation. Les troubles de la conscience s'installent ultérieurement, de manière plus ou moins rapide et surtout fluctuante (perte de connaissance brève).

L'examen neurologique révèle alors une hypertonie diffuse pouvant à l'extrême s'exprimer par un opistotonos, un trismus bilatéral, une raideur de la nuque, voire des réactions de décortication. Il permet parfois de constater des signes d'irritation pyramidale (hyperréflexivité, signe de Babinski...) ou des signes déficitaires localisés (monoplégie ou hémip légie, paralysie faciale ou oculomotrice, etc..). Le coma peut atteindre des stades profonds, où l'hypertonie laisse place à une hypotonie, associée à des troubles neurovégétatifs et des convulsions, de mauvais pronostic.

- **Les signes cardio-respiratoires** sont de nature variable et de mécanisme imprécis.

Les troubles ECG sont les plus fréquents : observés chez près de la moitié des intoxiqués, ils ne semblent pas être en rapport avec la gravité de l'intoxication. On les observe

de manière immédiate ou différée, de façon fugace ou prolongée et sont essentiellement constitués de troubles de la repolarisation. ~~On les impute volontiers à des perturbations de la circulation coronaire~~ **secondaires à des perturbations de la circulation coronaire.**

Il est également signalé dans quelques cas, des troubles du rythme et de la conduction (extrasystoles, bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire) ~~On les impute volontiers~~ **secondaires** à des perturbations de la circulation coronaire menaçant notamment les coronariens ou les sujets âgés mais sans exclusive ; les examens nécropsiques ont par ailleurs relevé ci et là des lésions hémorragiques ou thrombotiques, une infiltration interstitielle ou des stigmates de dégénérescence cellulaire myocardique ...

Moins fréquents que les troubles ECG, les troubles circulatoires s'expriment le plus souvent par un collapsus. Sa survenue est précoce et accompagne plutôt les formes sévères ;

Un état de choc patent peut compliquer le tableau clinique et aggraver le pronostic. Son profil hyperdynamique au stade initial, laisse cependant supposer qu'il s'agit d'une réponse circulatoire systémique secondaire à l'anoxie. L'état de choc peut être également cardiogénique, secondaire soit à une myocardite toxique ou une ischémie des coronaires, fonctionnelle sur coronaires saines ou par nécrose myocardique sur des terrains prédisposés.

Un œdème pulmonaire est rapporté dans 15 à 30% des intoxications au CO. Il a la particularité de survenir de manière immédiate ou différée (jusqu'au 10ème jour de l'intoxication, avec un pic à la 24ème – 48ème H) et d'aggraver l'anoxie tissulaire en altérant les échanges gazeux pulmonaires.

- Les autres manifestations cliniques se situent au second plan par rapport aux troubles neurologiques et cardio-respiratoires ; elles apportent néanmoins de précieux indices diagnostiques et pronostiques.

Au niveau cutané, le paradoxe d'une couleur rouge vif des téguments (carboxyhémoglobine) dans un contexte d'anoxie tissulaire, attire déjà l'attention mais s'estompe rapidement sous l'effet de l'oxygénation. Tout aussi singuliers, sont les phlyctènes rapidement constituées notamment au niveau des points de pression et en dehors de tout contexte d'infection, de brûlure ou de traumatisme.

Au niveau musculaire, la souffrance anoxique peut aboutir à une rhabdomyolyse d'intensité variable (élévation des CPK) menaçant des fonctions rénales.

Enfin, sur le plan digestif, outre les vomissements inaugurant souvent le tableau clinique, sont fréquemment rapportés des élévations enzymatiques (transaminases, amylases) suggestives d'atteinte hépatique ou pancréatique, sans expression clinique.

### 6.3. Examens complémentaires :

Le diagnostic de l'intoxication aiguë par le CO et gaz d'hydrocarbures s'appuie essentiellement sur les conditions de survenue. Le taux élevé de carboxyhémoglobine, référence diagnostique absolue pour les intoxications au CO, est malheureusement fugitif, se normalisant quelques heures après le dégagement des victimes de l'enceinte toxique. Un taux égal ou supérieur à 15% d'HbCO (5% d'HbCO correspondent environ à 1mL de CO par 100mL de sang) est synonyme d'intoxication au CO.

Son interprétation doit cependant tenir compte du terrain et surtout des délais de dosage par rapport aux délais de dégagement de la victime de l'enceinte toxique. Chez les sujets sains, le taux d'HbCO peut varier de 2 à 10% et atteindre parfois 15% chez les fumeurs; chez les victimes d'intoxication, il tend à décroître dès que le patient est soustrait à l'ambiance toxique, d'autant que les victimes sont sous oxygène et soumis à une pression supra atmosphérique (la  $\frac{1}{2}$  vie de l'HbCO est en effet de 4H en air ambiant, 90min en oxygène pur normobare et 20 à 25min en oxygène hyperbare).

Ainsi un taux «normal» sur un prélèvement pratiqué plusieurs heures après la prise en charge des patients, ne peut exclure une intoxication au CO; il ne peut non plus refléter le degré de souffrance anoxique subie par la victime et préjuger ainsi du pronostic, à court ou à long terme.

Quand la victime est décédée, le diagnostic médico-légal repose sur la constatation de ces mêmes phlyctènes et de la couleur rouge vive des téguments et des lividités; celle-ci est d'ailleurs retrouvée à l'examen macroscopique du sang et des viscères; les dosages toxicologiques montrant un taux d'HbCO supérieur à 40%, ont alors une valeur incontestable.

Il importe enfin de signaler que le taux d'HbCO n'est pas modifié au cours des intoxications pures par les gaz d'hydrocarbures (il n'existe pas à l'heure actuelle de techniques de détermination courante de la présence de gaz d'hydrocarbures dans le sang) et que la présence d'HbCO dans le sang invalide la détermination de la PaO<sub>2</sub> et de la saturation de l'hémoglobine en oxygène (valeurs faussement « normales » en raison de la similitude des spectres optiques de l'HbO<sub>2</sub> et de l'HbCO).

Bien qu'il n'existe pas de consensus dans la littérature sur la relation entre le taux d'HbCO et la sévérité des symptômes, des tables des signes possibles en fonction des taux sanguins peuvent être établies.

**Tableau I : Manifestations cliniques associées au niveau HbCO.**

HbCO (%)	Réponse chez un adulte sain
0.3-0.7	Niveau physiologique
5-10	Niveau observable chez un fumeur
10-30	Céphalées modérées, nausées, tachycardie
30-40	Céphalées sévères, vomissements, irritabilité, ataxie, troubles visuels
40-50	Céphalées, confusion, syncope
>50-60	Coma, convulsions, dépression cardiovasculaire, décès

Un bilan biologique de retentissement est nécessaire devant chaque suspicion d'intoxication au CO, il comprend :

- Des gazs du sang : acidose métabolique (signe de gravité)
- Un ionogramme sanguin : hypokaliémie possible
- Une radiographie pulmonaire
- Un ECG, qui doit être répété
- Un dosage de la troponine au moindre doute

#### **6.4.Les éléments de gravité :**

Certains signes cliniques ou biologiques lorsqu'ils sont présents témoignent d'une gravité extrême, parmi eux on retrouve :

- Le coma hypertonique, trismus, convulsions
- L'hyperthermie, sueurs et coloration « cochenille » des téguments (rare et grave)
- La rhabdomyolyse puis insuffisance rénale aiguë
- La détresse respiratoire
- Certains cas décrits d'hémorragie digestive et de pancréatite
- Le syndrome coronarien aigu, l'infarctus du myocarde, la myocardite ....

Il faut également rechercher la présence de facteurs aggravants :

- L'intoxication alcoolique ou médicamenteuse associée
- Les lésions traumatiques
- L'intoxication aux fumées d'incendie

- La présence de tares associées (comorbidité cardiopulmonaire, tabagisme)
- Un taux d'HbCO  $>$  ou  $=$  25%
- La prise en charge tardive  $>$  24h

## 7. Planifier la prise en charge thérapeutique de l'intoxication au CO :

### 7.1. **Traitement curatif**

Le traitement curatif des intoxications aiguës au CO et gaz d'Hydrocarbures a pour objectif principal de rétablir le plus rapidement et le plus efficacement un niveau d'oxygénation tissulaire adéquat, en espérant que l'anoxie n'a été ni trop intense ni trop prolongée pour provoquer des lésions neurologiques...

Le principe du traitement de l'intoxication oxycarbonée repose sur 3 points:

- Soustraire la victime de l'atmosphère viciée, Il est impératif de tenir compte du risque d'intoxication pour le sauveteur (atmosphère riche en CO); il est donc nécessaire d'être équipé de masques spéciaux. Il ne faut pas non plus oublier le risque explosif lié aux propriétés physico-chimiques du CO.
- Maintenir les fonctions vitales déprimées,
  - En cas de troubles sévères de la conscience, une ventilation assistée peut être nécessaire.
  - En cas d'insuffisance circulatoire, un remplissage vasculaire ainsi que l'administration d'une drogue vasoactive selon le profil hémodynamique peuvent s'avérer indispensables.
- Favoriser la dissociation du CO de l'hémoglobine

A la réalisation de cet objectif doivent s'associer le plus précocement et de manière ininterrompue les moyens destinés à accroître la fraction d'oxygène dans l'air inspiré (ventilation spontanée) ou insufflé (ventilation mécanique) et éventuellement ceux susceptibles d'optimiser l'oxygénation tissulaire périphérique (oxygénothérapie hyperbare).

  - L'administration d'oxygène par masque à fort débit (15L par masque à haute concentration) ou si besoin par ventilation mécanique à FiO<sub>2</sub> à 100%, après intubation trachéale, en attendant d'accéder à une oxygénothérapie hyperbare si elle est indiquée.
  - La correction d'une éventuelle insuffisance circulatoire par remplissage vasculaire et si nécessaire, inotropes

- Le recours à l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) en l'absence de contre-indications (pathologies pulmonaires et otologiques notamment). Les indications de l'OHB sont les suivantes :
  - ~~perte~~ Perte de connaissance même brève
  - ~~trouble~~ Troubles de la conscience, ~~coma~~, convulsions
  - ~~signes~~ Signes neurologiques (signes d'irritation pyramidale : réflexes ostéo-tendineux vifs, Babinski...)
  - toute grossesse quelle qu'en soit la gravité initiale. L'oxygénothérapie hyperbare, est destinée à libérer plus rapidement l'hémoglobine fœtale, est ainsi préconisée de manière systématique même quand l'HbCO maternelle est revenue à des taux infra toxiques.
  - pathologie cardio pulmonaire préexistante et/ou modification de l'ECG (trouble de la repolarisation, de la conduction)
  - les indications sont plus larges chez l'enfant
  - Un taux d'HbCO > 25% (~~discutable~~)

L'oxygénothérapie est recommandée actuellement pour prévenir la survenue de séquelles neurologiques de l'intoxication au monoxyde de carbone.

Le transport dans les plus brefs délais vers une unité de réanimation ou de surveillance continue, est obligatoire, quel que soit l'état de gravité apparent du patient : il est en effet nécessaire de se prémunir contre l'apparition différée d'un oedème pulmonaire et d'envisager un bilan et un suivi neurologique minutieux.

Au sein des unités hospitalières sera notamment réalisé :

- Le complément de conditionnement est nécessaire pour une meilleure surveillance des fonctions vitales (monitoring cardiaque, ventilatoire et circulatoire).
- Un bilan complémentaire destiné à déterminer le niveau résiduel d'HbCO et rechercher retentissement de l'hypoxie sur les fonctions vitales (radiographie thoracique, ECG, CPK, bilan pancréatique et hépatique, ainsi que sur l'équilibre acido-basique, hydro-électrolytique et les fonctions rénales).
- La poursuite et l'adaptation des thérapeutiques destinées à maîtriser les fonctions circulatoire et ventilatoire (oxygénothérapie, ventilation mécanique, remplissage et/ou tonicardiaque après contrôle des pressions vasculaires etc ...)

L'oxygénothérapie est la base du traitement de l'intoxication oxycarbonée. La demi-vie du CO est de 320 minutes en air ambiant, 90 minutes en FiO<sub>2</sub> 100%, et 23 minutes dans un caisson hyperbare à 3 atmosphères

Avec l'oxygénothérapie, le traitement devrait comporter un volet symptomatique afin de stabiliser les différentes défaillances viscérales.

La surveillance des patients durant la séance d'oxygénothérapie hyperbare devrait comporter une surveillance stricte de l'état respiratoire, circulatoire et neurologique.

### **7.2. Traitement préventif**

Le traitement préventif repose sur le respect en milieu domestique des mesures préventives simples concernant autant les usagers du « bras zero » que ceux disposant de moyens de chauffage modernes. Ils consistent en fait, à respecter deux principes:

- Assurer une aération suffisante à tout local où s'effectue une combustion d'une quelconque source d'énergie (salle de bain, chambre à coucher, garage...).
- Prévenir la fuite de gaz ou la production excessive de CO en vérifiant la qualité du combustible et la ventilation du foyer de combustion.

Pour la prévention secondaire, une enquête administrativo-technique sur l'installation responsable, en cas d'intoxication professionnelle au CO, est réalisée par les services d'hygiène municipaux. Elle est primordiale pour déterminer la cause de l'accident, neutraliser la source de pollution et la traiter.

### **8. Complications et les séquelles de l'intoxication au CO. (Objectif N°7)**

Deux menaces dominent l'évolution: le décès et les séquelles neurologiques. Les estimations du taux global de décès oscillent entre 5% et 10%. Par ailleurs, les séquelles neurologiques se révèlent dans des délais variables (de quelques jours à quelques mois); leur apparition précoce ou tardive les qualifie de "syndrome neurologique persistant" ou "syndrome neurologique tardif". Leur expression clinique est très variée et leur évolution est imprévisible.

- Au cours du syndrome neurologique persistant, les signes cliniques traduisent généralement l'atteinte du système nerveux central avec une exagération de la symptomatologie initiale:
  - céphalées, fatigue et irritabilité.
  - manque de concentration et troubles mnésiques



- atteinte sensitivomotrice périphérique: les symptômes moteurs périphériques peuvent être de siège variable, mais habituellement intéressent les membres et sont plutôt distaux. Cliniquement, ils peuvent se traduire par une simple fatigue et faiblesse musculaire, comme être graves avec une parésie, voire une paralysie totale et flasque responsable d'une impotence fonctionnelle réversible. Les symptômes sensitifs se rencontrent lors de l'atteinte des fibres myélinisées. L'électromyogramme confirme l'atteinte neurogène.

•Concernant le syndrome neurologique retardé ou « syndrome post-intervallaire », son mécanisme est lié à l'anoxie histotoxique (par démyélinisation de la substance blanche cérébrale). Son délai d'apparition est variable (2 à 40 jours : 3 semaines en moyenne). Le tableau typique de ce syndrome se compose de :

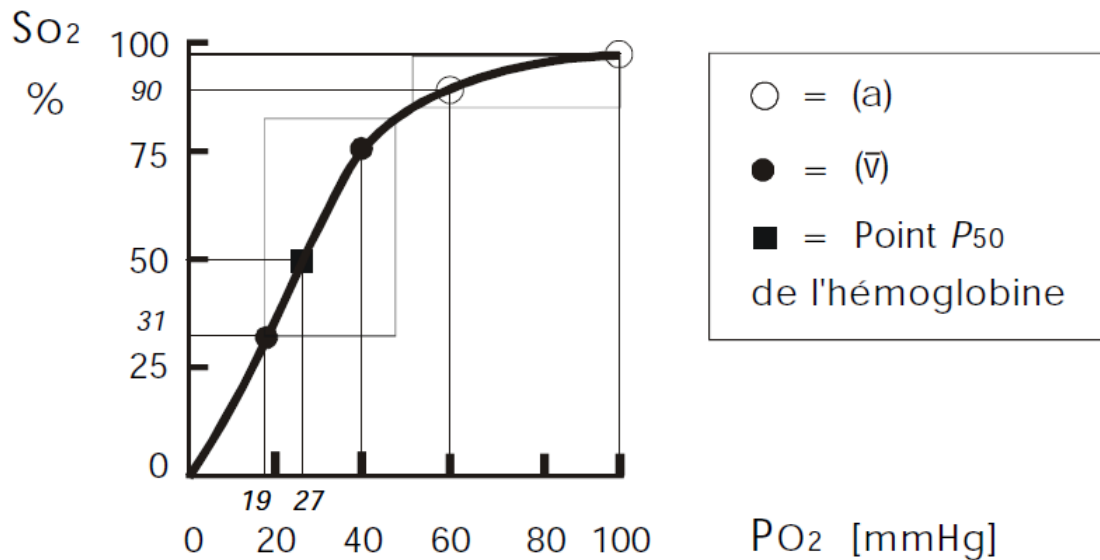
- troubles de la mémoire
- troubles du comportement : syndrome frontal
- troubles de l'humeur
- démence précoce
- céphalées chroniques
- insomnie
- anomalies du tonus: syndrome parkinsonien
- myoclonies ou chorée
- incontinence sphinctérienne urinaire et fécale
- état d'inactivation (clinophilie), avec absence de la moindre initiative, émoussement affectif et activités stéréotypées pseudocompulsives mentales ou motrices.

Chez l'enfant, l'avis pédiatrique spécialisé est systématique.

### **Annexe 1**

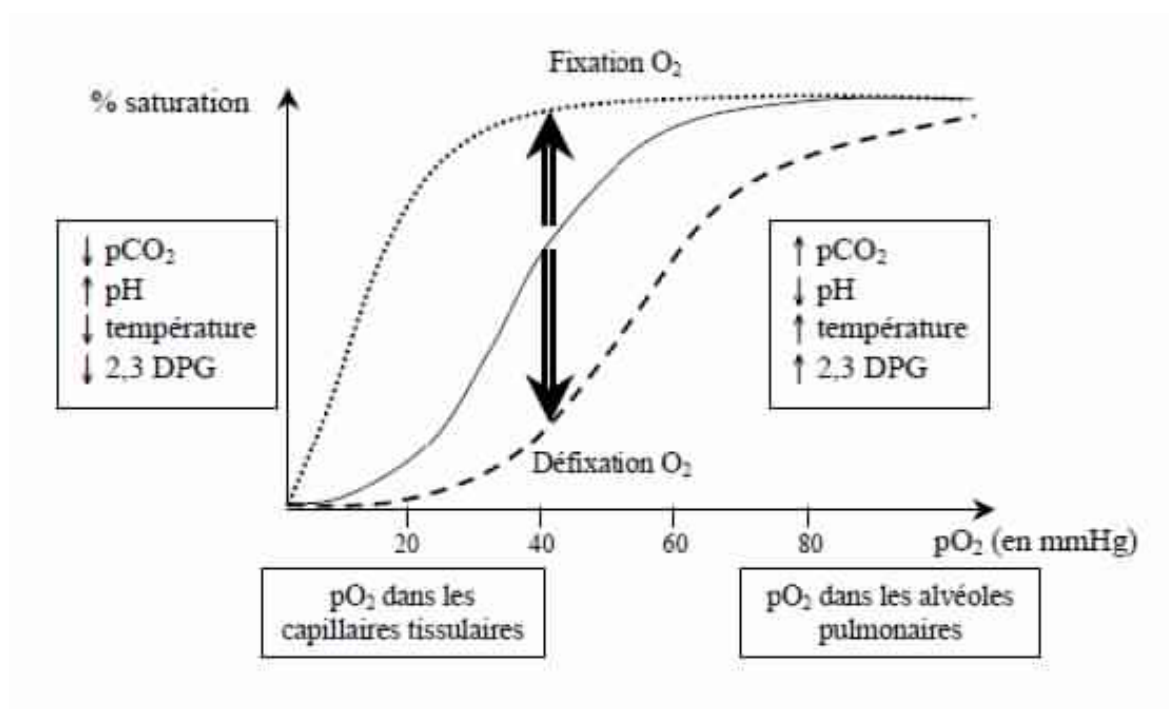
#### **La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine**

## La courbe de dissociation de l'hémoglobine



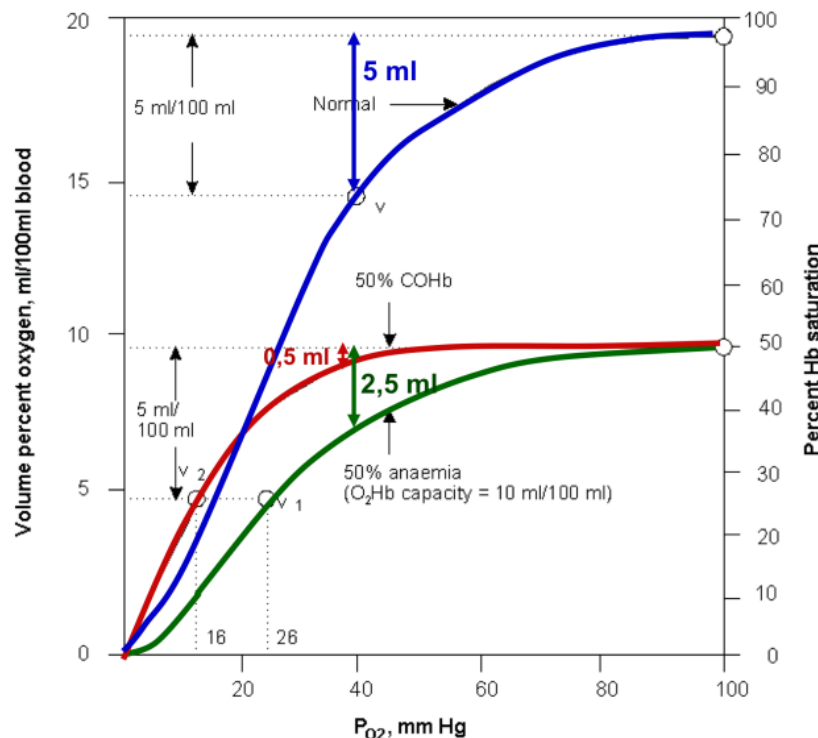
### Annexe 2

#### Facteurs influençant la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine



### Annexe 3

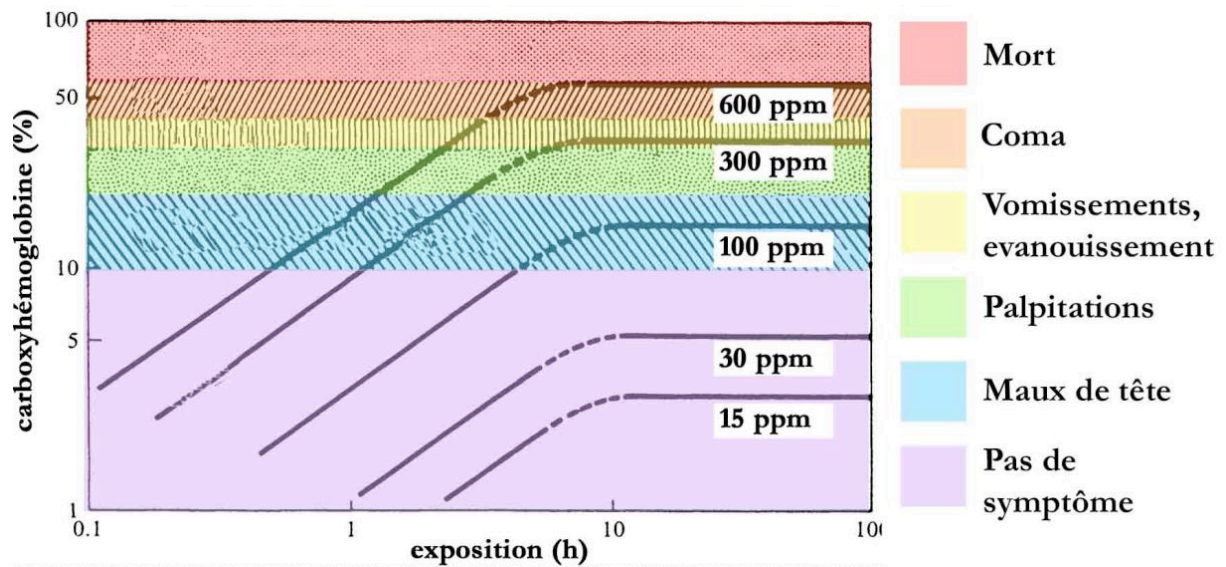
**La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en fonction de la pression partielle en oxygène**



**Dans les conditions normales**, la  $P_{aO_2}$  artérielle est voisine de 90 mm Hg, alors que la  $P_{aO_2}$  veineuse est de l'ordre de 40 mm Hg. D'après la courbe de dissociation normale de l'hémoglobine (*courbe bleue*), le passage de  $P_{aO_2}$  de 90 à 40 mm Hg entraîne la libération de 5 mL d' $O_2$ .

**Dans le cas d'une anémie à 50 %** (*courbe verte*), une chute similaire de pression partielle provoque la libération de 2,5 mL d' $O_2$ .

**Dans le cas d'une intoxication oxycarbonée** (50 % de carboxyhémoglobine, *courbe rouge*) cette libération n'est plus que de 0,5 mL d' $O_2$  (ceci représente une libération d' $O_2$  10 fois inférieure à celle de la situation normale). La présence de CO fait dévier vers la gauche et vers le bas la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ce qui se traduit par une libération plus difficile de l' $O_2$  à partir du pigment, en présence d'une faible pression partielle en  $O_2$ .

Annexe 4Symptômes de l'intoxication au CO en fonction de l'exposition et de la concentration enHBCO

## INTOXICATIONS PAR LES ORGANOPHOSPHORES

### 1. GENERALITES :

Les intoxications par les organophosphorés (OP) représentent l'un des motifs les plus fréquents de consultations aux urgences. La prise en charge adaptée et spécifique a permis d'améliorer largement le pronostic. Certains produits OP peuvent être à l'origine de décès, dans les pays en voie de développement.

Les composés ont une structure chimique et un mode d'action commun. Certains produits OP sont caractérisés par une forte liposolubilité et une grande affinité aux tissus, en particulier au niveau du système nerveux central.

### 2. Expliquer les mécanismes physiopathologiques de l'intoxication aux organophosphorés :

Après absorption, de nombreux organophosphorés doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme. Très lipophiles, ils franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central. Ils se fixent également aux acétylcholinestérases érythrocytaires et aux pseudocholinestérases ou « butyrylcholinestérases » du foie et du plasma. Ces dernières sont très sensibles mais peu spécifiques, renseignant généralement sur une exposition à un inhibiteur des cholinestérases. Même si une faible quantité franchit la barrière hématoencéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité acétylcholinestérasique [1, 2,3]. Il s'agit d'une véritable lésion biochimique puisque les organophosphorés viennent occuper, en le phosphorylant, le site estérasique de l'enzyme, s'opposant ainsi à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine en choline et en acide acétique. La déphosphorylation de l'enzyme inhibée par les organophosphorés est très lente. Dans un deuxième temps, la phosphorylation devient irréversible par déalkylation ; c'est le phénomène d'«aging » ou vieillissement de l'enzyme qui devient, d'une part, non fonctionnelle et, d'autre part, non réactivable [1, 2]. Dans ce cas, c'est la synthèse de nouvelles cholinestérases qui permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Le résultat de l'inhibition des cholinestérases est l'accumulation d'acétylcholine ; ce dernier est le médiateur chimique de la transmission de l'influx nerveux au niveau des ganglions du système nerveux autonome et de la jonction neuromusculaire.

(récepteurs nicotiniques), des fibres postganglionnaires du système parasympathique (récepteurs muscariniques, inhibés par l'atropine) et du système nerveux central.

Certains organophosphorés peuvent phosphoryler une protéine du système nerveux central, la neuropathytargetesterase (NTE) encore dénommée estérase neurotoxique en raison de ses propriétés neurotoxiques. Cette enzyme se retrouve également dans les leucocytes et les plaquettes. La diminution de sa forme lymphocytaire est un facteur prédictif de complications tardives [1].

### **3. Circonstances de survenue de l'intoxication aux organophosphorés :**

Les circonstances de survenue des intoxications aux organophosphorés sont multiples. Elles peuvent être volontaires par ingestion comme elles peuvent être accidentelles dans le cadre d'un accident domestique ou de travail. Les portes d'entrée sont diverses et peuvent s'associer chez le même patient. En effet, les organophosphorés sont toxiques par voie transcutanée, oculaire, pulmonaire en cas d'inhalation et digestive (en cas d'ingestion).

Chez les travailleurs agricoles ou les personnes vivant près de zones d'épandage d'organophosphorés, l'intoxication peut être chronique et le diagnostic devient dans ces cas plus difficile.

Il existe des neurotoxines organophosphorées qui sont utilisées comme armes de guerre et qui sont très toxiques pour le système nerveux central.

### **4. Établir le diagnostic de l'intoxication aux organophosphorés :**

#### **4.1. Données anamnestiques :**

Un interrogatoire minutieux auprès du patient (si possible), de sa famille, ou de témoins de l'intoxication et des secouristes qui sont intervenus sur les lieux de l'intoxication afin d'identifier :

1. Les circonstances de découverte du patient, l'heure supposée de l'ingestion ou de l'exposition, le délai écoulé entre l'ingestion et la survenue de signes cliniques.
2. Les preuves d'une ingestion (emballages, flacons, plaquettes vides de médicaments, repas ou boisson toxique...), d'une inhalation (épandage, odeur inhabituelle dans l'entourage), d'un badigeonnage cutané, d'une projection oculaire, la présence d'une lésion d'adieu, etc.
3. La nature exacte du produit OP en s'aidant des emballages vides des produits ingérés (composition chimique exacte), la présentation en poudre ou en liquide, la dilution habituelle du produit, sa couleur, ...

4. La recherche des antécédents pathologiques, de comorbidités et des traitements en cours.....

#### 4.2. Examen physique :

Un examen clinique complet est nécessaire pour réunir les éléments en faveur du toxidrome spécifique des intoxications aux OP et pour évaluer la gravité initiale.

Cette intoxication est caractérisée par trois syndromes ~~clinique~~ cliniques : muscarinique, nicotinique et encéphalique. La présentation clinique peut évoluer dans le temps et le patient changera de signes cliniques d'un moment à un autre. Hormis le terrain, la nature du produit, et la dose ingérée sont les deux éléments qui conditionnent la gravité du tableau clinique.

##### 4.2.1. Le syndrome muscarinique :

Il est le résultat d'accumulation d'acétylcholine au niveau des espaces synaptiques des neurones post-ganglionnaires parasympathiques. Cette accumulation d'acétylcholine peut être à l'origine d'une :

- 1- Hypersécrétion de toutes les glandes endocrines et exocrines:

Salivaire : les patients auront une hypersialorrhée parfois obstruant les voies aériennes supérieures

Sudorale : pouvant aboutir à une déshydratation

Digestive : avec des vomissements importants et fétides

Bronchique donnant un état d'encombrement bronchiques pouvant entraîner un véritable œdème pulmonaire

2. Bradycardie accompagnée parfois par de troubles de la conduction

3. Hypotension jusqu'à l'état de choc

4. Action au niveau des muscles lisses, pour entraîner:

a. Une incontinence anale avec des diarrhées profuses et fétides

b. Une incontinence urinaire

c. Un myosis serré dit en têtes d'épingles,

d. Des troubles de l'accommodation oculaire,

e. Une photophobie,

f. Une broncho-constriction pouvant parfois mimer une crise asthmatique

g. Des vomissements et des nausées importants

h. Des spasmes gastro-intestinaux et des coliques pouvant rendre le patient très algique et agité



#### 4.2.2. Le syndrome nicotinique :

Il est secondaire à l'accumulation importante d'acétylcholine au niveau des espaces synaptiques nicotiniques situés majoritairement au niveau de la jonction neuro-musculaire :

**L'atteinte des muscles striés** est symptomatique d'asthénie, paresthésies, crampes généralisées, fasciculations musculaires, parfois confondues avec des convulsions ou clonies, parésie, puis de paralysie musculaire.

**La stimulation sympathique** est symptomatique de :

Tachycardie, Hypertension, Mydriase (atteinte du ganglion cervical supérieur) mais qui est rarement.

Sur le plan biologique : Hyperleucocytose, Hypokaliémie, Hyperglycémie

#### 4.2.3. Le syndrome central :

Le syndrome central est dû à l'accumulation toxique d'acétylcholine au niveau des neurones pré-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques. Il se traduit cliniquement par la présence de :

**Signes d'excitation :** Agitation, Céphalées, Tremblements, Confusion, Ataxie, Convulsions

**Dépression du système nerveux :** Somnolence, Coma

### 4.3. **Examens paracliniques :**

#### 4.3.1. Bilan biologique pour évaluer la dysfonction d'organes :

Le bilan biologique initial va permettre de détecter la présence d'anomalies biologiques précoces avant même l'installation de signes cliniques de gravité. Ces anomalies peuvent être d'ordre hydroélectrolytiques (dynatrémie, hypokaliémie, insuffisance rénale fonctionnelle en cas de perte non compensées rapidement...), hématologiques (hyperleucocytose), gazométriques (alcalose respiratoire, acidose métabolique, acidose respiratoire ou mixte....),.

#### 4.3.2. Analyse toxicologique :

L'analyse toxicologique permet la confirmation diagnostique, la stratification de la gravité, et la détection des patients nécessitant un traitement spécifique. Le bilan toxicologique peut comprendre en fonction de la disponibilité du plateau technique:

La recherche du produit OP au niveau du liquide gastrique (examen très fiable) ou de son métabolite au niveau des urines comme le « paranitrophénol » en cas d'intoxication par la parathion.

**Le dosage des organophosphorés au niveau plasmatique** est possible toutefois n'est pas réalisé en routine vu son coût.

Les analyses toxicologiques les plus répandus sont les dosages des cholinestérases. Ces dosages sont de deux types :

**Le dosage des cholinestérases plasmatiques** « les pseudocholinestérases » ou « buthyrylcholinestérases »: ce type de dosage est assez rapide, sensible, mais peu spécifique des intoxications aux organophosphorés. Il peut être positif en cas d'état de choc surtout septiques ou d'autres circonstances de défaillances multiviscérales. Ce dosage est utilisé plutôt pour la confirmation d'exposition à un OP.

**Le dosage des cholinestérases globulaires (ACG)** ou vraies cholinestérases: qui est un outil de confirmation diagnostique et un marqueur de gravité. La régénération des ACG est lente de l'ordre de 120 jours. En raison de son coût élevé, son dosage n'est pas de routine (Annexe 3).

**Le Dosage de la Neuropathy Target Esterase (NTE):**N'est pas courant et de routine vu la complexité de son dosage et surtout le cout. La forme périphérique de la NTE semble être prédictive de la survenue d'une neuropathie tardive.

## **5. Prise en charge thérapeutique :**

Le traitement s'articule sur trois volets importants qui sont : le traitement symptomatique, l'évacuation du toxique et le traitement spécifique. Ces patients étant hospitalisés, la prise en charge psychiatrique va être programmée avant la sortie.

### **5.1. Traitement symptomatique :**

Devant une intoxication aux organophosphorés, la règle est de commencer comme dans les autres intoxications par stabiliser l'intoxiqué avant de traiter le toxique.

La réévaluation clinique et biologique est la règle pour détecter précocement la moindre défaillance d'organes. Pour ce, on va veiller sur la liberté des voies aériennes supérieures, entamer l'oxygénothérapie pour améliorer l'état d'oxygénation, mettre en place deux voies d'abord veineux, commencer la réhydratation, mesurer la glycémie capillaire, traiter d'éventuelles convulsions, stabiliser la température en luttant contre l'hyperthermie majeure et l'hypothermie ...

### **5.2. Evacuation du toxique :**

- Le lavage gastrique :

Il doit être ~~pratique précocement, dans un délai d'une heure~~ **pratique précocement dans un délai maximal de deux heures**, en raison de l'absorption rapide des OP, après stabilisation du malade et protection de ses voies aériennes. Un lavage gastrique tardif au-delà de 12 heures, voire répété serait utile pour certains auteurs mais son intérêt reste controversé.

Les contre-indications au lavage gastrique sont les suivantes :

1. L'association a des produits caustiques/pétroliers associés
  2. La présence de varices œsophagiennes.
- Le charbon activé (carbomix): n'est pas recommandé. Son efficacité n'a pas été prouvée.
  - L'évacuation des organophosphorés des différentes portes d'entrée est à envisager au cas par cas :
- Lavage oculaire
  - Déshabillage et lavage cutané à l'eau savonneuse.

### 5.3. Traitement spécifique :

Le traitement par les antidotes est indiqué pour annuler l'effet toxique des organophosphorés.

- **le sulfate d'atropine :**

C'est le traitement de choix et de première intention en présence de : Myosis, hypersudation, bronchorrhée/bronchospasme gênant la ventilation, bradycardie, hypotension

Il a un effet antagoniste compétitif de l'acétylcholine. Va agir au niveau des récepteurs muscariniques et des récepteurs cholinergiques centraux. Il a comme buts :

- La réversion du syndrome muscarinique mais reste sans action sur le syndrome nicotinique.
- L'amélioration rapide des fonctions cardiaques et respiratoires.

Ses indications sont les suivantes :

Plusieurs protocoles sont décrits. Celui de l'OMS est d'administrer 0,5- 2mg en IVD(0,03mg/kg) à répéter chaque 5 à 10mn. Jusqu'au tarissement des sécrétions bronchiques, ensuite toutes les une à quatre heures en fonction de la réapparition des signes muscariniques.

Il peut être utilisé également par voie intraveineuse continue, 1 à 10 mg/h jusqu'à l'apparition de signes d'atropination : Délirium anticholinergique

L'utilisation d'autres anticholinergiques nébulisés (ipratrorium) est indiquée en cas d'inhalation avec bronchospasme.

- **Le méthylsulfate de pralidoxime (PAM-2):contrathion<sup>R</sup>**

Son mécanisme d'action est de libérer les cholinestérases désactivées par l'organophosphoré.

Il va ainsi réactiver ces cholinestérases par hydrolyse et permet de régénérer les acétylcholinestérases au niveau des plaques musculaires, là où l'atropine n'agit pas.

Ce type d'oximes a deux mécanismes d'actions :

1. hydrolyse liaison enzyme – inhibiteur

## 2. hydrolyse l'inhibiteur

Toutefois, il doit être utilisé précocement avant le vieillissement de l'enzyme survenant pour certains produits en quelques minutes, en complément du traitement par l'atropine.

Son efficacité dépend de la nature de l'organophosphoré en cause, du délai de prise en charge et de la dose.

Plusieurs protocoles sont décrits. Celui de la société française d'anesthésie et réanimation est d'administrer 200 – 400mg en Bolus, à renouveler après 30 mn puis à poursuivre à la dose de 200 -400mg chaque 4 à 6 heures.

Celui de l'OMS : un bolus de 30 mg/kg suivi d'une dose d'entretien supérieure à 8 mg/kg par heure.

Ce médicament n'est pas contre-indiqué chez les enfants (8-10 mg/Kg/Jour) et la femme enceinte.

### 5.4. Prise en charge psychiatrique :

Elle est nécessaire avant la sortie du patient. Elle va servir à évaluer : Les facteurs de risque, les facteurs d'urgence, les facteurs de danger, et les facteurs de protection

## 6. Surveillance. (Objectif N° 12)

La surveillance repose sur :

- **Les signes cliniques :**

État des pupilles, pouls - état respiratoire (cyanose, fréquence respiratoire, encombrement, etc...), état neurologique (conscience...),

La Radiographie du thorax, et l'E.C.G: fréquence cardiaque, trouble du rythme ou de la conduction.

La Surveillance doit être poursuivie jusqu'à 48 h, au moins dans les cas graves, car il y a toujours une possibilité de réapparition secondaire par absorption d'un résidu gastro-intestinal du pesticide.

- **La biologie :**

Le dosage de l'activité cholinestérasique est un bon reflet de l'intoxication par les insecticides organophosphorés et permet de suivre l'évolution de la régénération des enzymes.

- Les cholinestérases plasmatiques se régénèrent en quelques semaines (30 à 40 jours en moyenne).

- Au cours des 24 premières heures, il y a déjà régénération de 10 %.

- Les cholinestérases globulaires sont beaucoup plus longs à revenir à leur taux normal et il faut attendre 90 à 120 jours.
- Surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique (ionogramme sanguin complet), gaz du sang

## 7. Complications, Evolution, pronostic ;

### 7.1. Complications immédiates, à moyen et à long terme :

L'évolution est dans la majorité favorable; la mortalité est de 2 à 50% selon les données de la littérature.

Le risque de développer des complications immédiates dépend des éléments de gravité qui sont :

- Le délai de prise en charge
- Les caractéristiques chimiques et la composition du produit:
- la DL50 pour les rats
- Le Nombre de groupe Alkyl: l'acétylcholinestérase « aging » est plus rapide avec le groupe méthyl que éthyl.
- La liposolubilité.

#### • **Les Complications cardiovasculaires**

Précoces mais pouvant apparaître jusqu'à 15 jours après l'intoxication, se manifestant par des:

- Des troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires, des torsades de pointes favorisées par un allongement du segment QT, ainsi que d'autres troubles de conduction, responsables d'une mortalité précoce mais également retardée.
- Une insuffisance circulatoire gravissime est possible, multifactorielle, elle associe une incompétence myocardique par myocardite toxique, une vasoplégie intense non réversible sous atropine faisant supposer une participation centrale, une hypovolémie du fait des troubles digestifs et de l'hypersécrétion diffuse, un état hyperkinétique secondaire aux effets nicotiques et au traitement par l'atropine.

• **Les Complications respiratoires**, qui se traduisent par l'apparition d'un œdème aigu des poumons, de type lésionnel et qui peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigu. L'OAP peut être de nature cardiogénique pour certains produits.

- **Pancréatite aiguë:** les Lésions pancréatiques ont été également décrites lors d'intoxications aiguës graves aux OP.

- **Les Complications neurologiques**

Le syndrome intermédiaire

Il s'agit d'une atteinte neuromusculaire survenant 24 à 96 heures après l'intoxication aiguë. Elle survient habituellement sans que ce soit la règle après rétrocession des signes d'imprégnation cholinergique. Il s'agit d'une atteinte paralytique caractéristique avec des paralysies survenant au niveau des muscles proximaux des membres, des muscles fléchisseurs de la nuque, des muscles à innervation céphalique et des muscles respiratoires. L'atteinte diaphragmatique est à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë et/ou d'un retard du sevrage du respirateur chez le patient ventilé. La pathogénie de l'atteinte neuromusculaire du «syndrome intermédiaire» paraît relever d'un trouble de la transmission neuromusculaire. Au plan électrophysiologie, l'électromyogramme d'importance capitale met en évidence une diminution du potentiel d'action en réponse à une stimulation rapprochée et la disparition de ces anomalies pour des fréquences plus basses. Les anomalies électrophysiologiques précèdent leur expression clinique.

On peut également discuter dans la pathogénie de ce syndrome une toxicité prolongée des produits lipophiles ou un traitement antidotique insuffisant par les régénérateurs des cholinestérases. Il ne réagit ni à l'atropine, ni aux oximes, mais régresse spontanément en 4 à 18 jours.

Le syndrome extrapyramidal

Il associe une hypertonie de type extrapyramidal, un tremblement de repos avec exagération des réflexes ostéotendineux.

Il s'agit d'une complication spontanément résolutive au bout de quelques jours.

La neuropathie tardive

Il s'agit d'une poly neuropathie survenant une à trois semaines après l'intoxication initiale. Il s'agit d'une atteinte sensitivomotrice, prédominante au niveau des membres inférieurs avec crampes musculaires douloureuses d'évolution centripète, fatigabilité progressive des membres, hypotonie, troubles sensitifs modérés, syndrome pyramidal d'installation secondaire et une diminution des réflexes ostéotendineux pouvant évoluer dans les cas les plus graves vers une paralysie flasque. Ce syndrome évolue sur une période d'une année avec possibilité de séquelles.

Des troubles du comportement:

Ils peuvent survenir après une intoxication chronique ou aiguë, même mineure. Ils sont associés à une baisse importante des cholinestérases plasmatiques et globulaires. Ils se traduisent par une baisse des performances intellectuelles, avec des modifications à l'EEG considérées par certains comme spécifiques. Des études scanographiques ont retrouvé des aspects d'atrophie cérébrale diffuse.

**9. Prévention de l'intoxication aiguë et chronique. (Objectif n°14)**

-La prévention garde toute sa place au cours des accidents professionnels par inhalation en sensibilisant employeurs à intérêt du port de masques et des lunettes, mais également en améliorant les conditions d'aération des champs.

- La prévention des accidents domestiques est possible en évitant de laisser surtout à la portée des mains des enfants les produits OP.

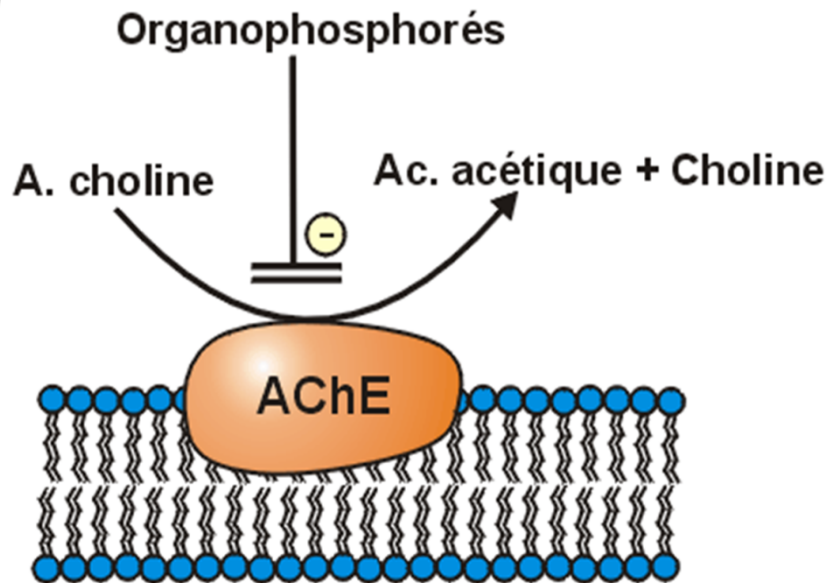
**CONCLUSION :**

Les organophosphorés sont responsables de toxicité variable pourvoyeuse d'une mortalité encore élevée. Le toxidrome est assez typique, mais les symptômes peuvent être variable et de gravité différente.

La prise en charge thérapeutique passe par une reconnaissance de principaux symptômes cliniques, et une évaluation de la gravité. La prise en charge précoce et appropriée (préservation des fonctions vitales et l'administration d'atropine) permet d'améliorer le pronostic.

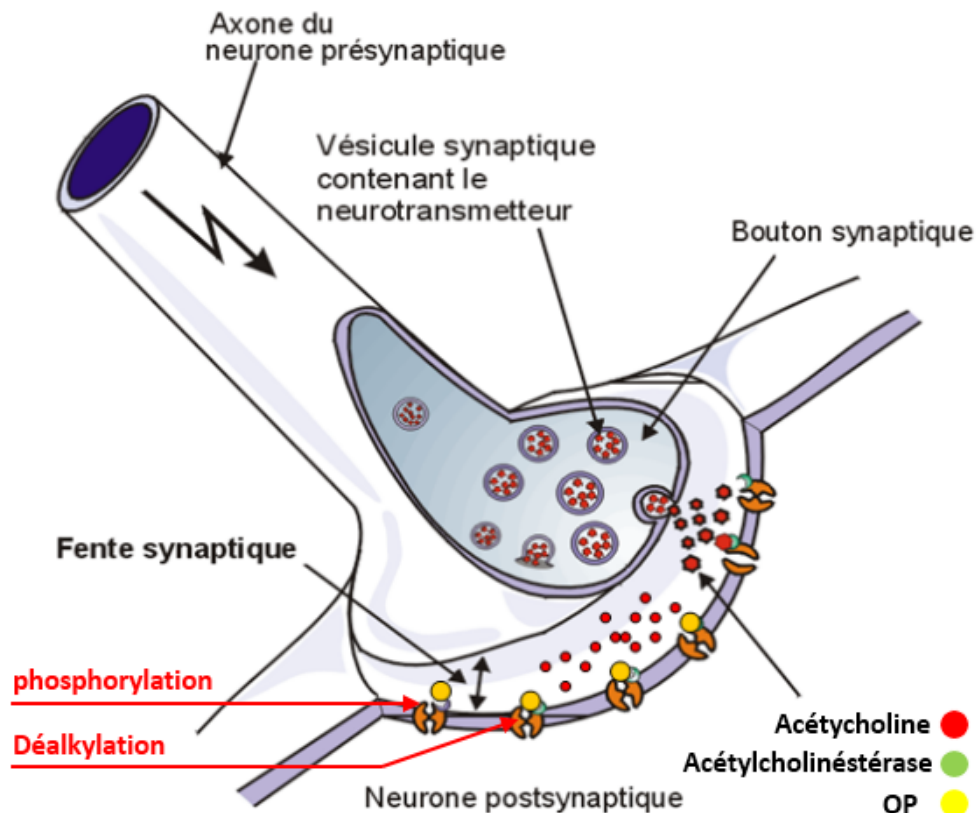
**Annexe 1****Schéma de la dégradation de l'acétylcholine par la cholinestérase**





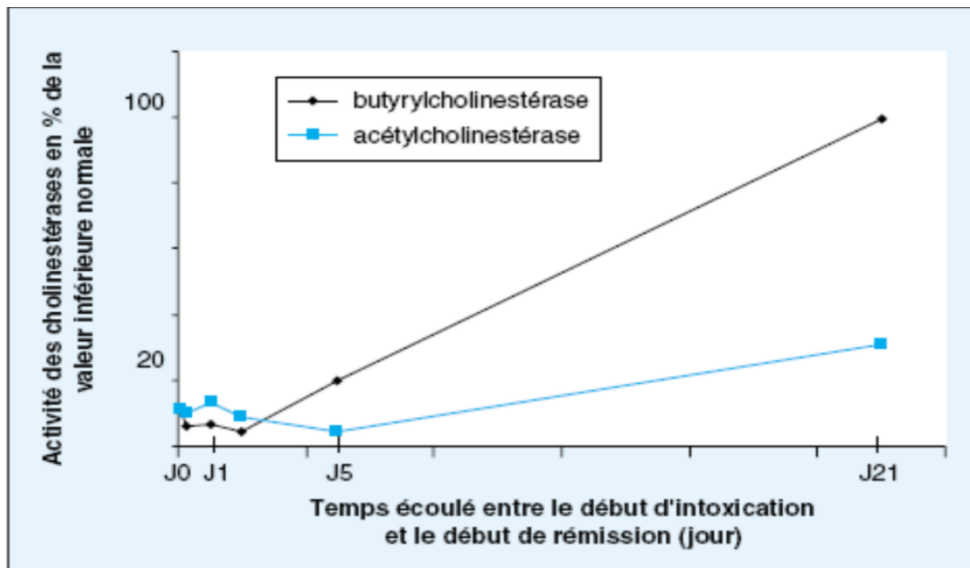
### Annexe 2

Schéma expliquant les différents liaisons covalentes possibles entre les organophosphorés et la cholinestérase



### Annexe 3

**Schéma comparant les délais de normalisation des variations des taux de cholinestérases plasmatiques (noir) et globulaires (bleu) en cas d'intoxication aux organophosphorés**



## INTOXICATIONS PAR LES PSYCHOTROPES

### 1. Généralités :

Les psychotropes sont des médicaments exerçant un effet sur le psychisme. Ils peuvent avoir une activité sédatrice ou stimulante.

Les intoxications par les psychotropes représentent l'une des pathologies accidentelles les plus fréquentes. Les données des centres antipoison européens estiment que ces intoxications représentent près de 12% des expositions toxiques et occupent le 2ème rang derrière les analgésiques ce qui n'est pas négligeable.

Ces intoxications peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients. Désormais, une prise en charge initiale adéquate peut transformer le pronostic.

### 2. Classification des psychotropes en fonction de leurs propriétés pharmacologiques :

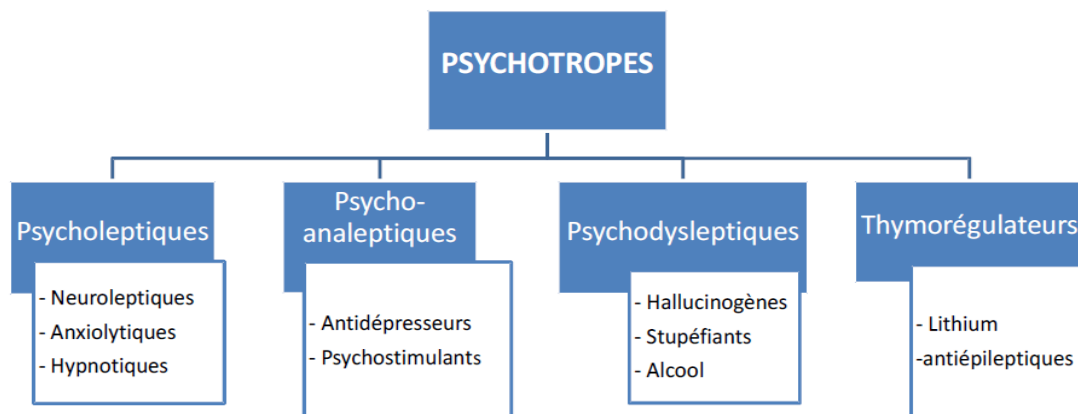
La classification dont les grandes lignes demeurent actuellement adoptées par l'ensemble des cliniciens est celle de Delay et Deniker [1]. Cette classification est fondée sur la notion de « tonus mental » où interviennent, comme éléments constitutifs et toujours en remaniement, la vigilance et l'humeur. Elle permet de distinguer :

- des substances sédatives ou « psycholeptiques » parmi lesquelles se rangent les hypnotiques, les anxiolytiques et les neuroleptiques ;

**Sujet 48 : Intoxications par le CO, les organophosphorés et les psychotropes**

N° Validation : 2804202548

- des composés qui élèvent le tonus mental ou « psychoanaleptiques » où on distinguera les stimulants de l'humeur (thymoanaleptiques ou antidépresseurs) et les stimulants de la vigilance (nooanaleptiques) ;
- des perturbateurs de l'activité mentale ou « psychodysléptiques » entraînant une distorsion du tonus mental.
- Les thymorégulateurs ont été inclus dans la classification actualisée. L'annexe 1 illustre les différentes sous classes des psychotropes.

**Schéma : Classification des psychotropes**

Les Neuroleptiques sont des bloquants des récepteurs dopaminergiques. Leurs effets pharmacologiques sont le reflet du blocage de l'hyperactivité dopaminergique centrale et de la réduction des troubles comportementaux qui s'ensuivent. Les autres effets pharmacologiques des neuroleptiques sont les suivants :

- blocage des récepteurs H1 à l'histamine : effet antihistaminique pouvant expliquer une sédation et une prise de poids,
- blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique, à l'origine en périphérie d'une hypotension artérielle majorée à l'orthostatisme,
- blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1, avec tous les effets périphériques de type atropine (bouche sèche, constipation, mydriase, tachycardie) et les effets centraux (troubles de la mémoire, confusion).
- blocage des récepteurs 5HT (prise de poids, stimulation appétit)
- perte de la capacité d'adaptation aux changements de température ambiante

Les antidépresseurs tricycliques (TCA) avec l'amitriptyline et l'imipramine ont été les premiers découverts, suivis par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), irréversibles

et non sélectifs comme la phénelzine et la pargyline. La notion de sélectivité est apparue avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline (NA) ou de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT).

Les différents effets secondaires en cas d'intoxication ou de surdosage par les antidépresseurs sont les suivants :

- Action anticholinergique centrale → état confusionnel.
- Action anticholinergique périphérique → sécheresse de la bouche.
- Action adrénolytique alpha → hypotension orthostatique.
- Risque de suicide à cause de la levée de l'inhibition psychomotrice.
- Inversion de l'humeur et passage à l'état maniaque.
- Effets cardiaques: tachycardie et augmentation de l'excitabilité cardiaque → arythmies.

Les IMAO inhibent la dégradation des monoamines par la monoamine oxydase. Ils ont une action non spécifique qui concerne toutes les monoamines (NA, A, DA et 5-HT). Leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques sont proches de celles des imipraminiques. Ils s'en distinguent par:

- l'absence d'effets anticholinergiques,
- un délai d'action plus long (3 semaines),
- des effets cardiovasculaires importants.

Les Inhibiteurs sélectifs du recapture de la Sérotonine, avec très peu ou absence d'effet sur la recapture de la Noradrénaline ou des autres monoamines ont un très faible effet sur les autres récepteurs, type alpha-adrénergiques, cholinergiques et histaminergiques, ce qui les distingue des tricycliques.

Les sels de lithium ont une absorption rapide, une distribution dans pratiquement toute l'eau corporelle avec un phénomène de séquestration osseuse. Les taux efficaces de la lithiémie sont compris entre 0.5-0.8 mmol/L; au-delà de 1.5 mmol/L et suivant les sensibilités individuelles, les effets secondaires apparaissent avec une intensité plus ou moins proportionnelle aux concentrations plasmatiques.

### **3. Établir le diagnostic d'une intoxication aiguë aux psychotropes à partir des données anamnestiques, cliniques et paracliniques :**

Parmi les toxiques neurotropes, les intoxications par les médicaments psychotropes sont les plus fréquentes : benzodiazépines, carbamates, barbituriques, antidépresseurs tri ou tétra cycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, lithium, phénothiazines, opiacés et

apparentés. Il s'agit souvent d'intoxications poly médicamenteuses associant l'alcool éthylique. Dans le cadre des toxicomanies, toutes les associations sont possibles (médicaments psychotropes, alcool éthylique, drogues illicites, plantes toxiques, toxiques inhalés...).

La première étape dans la prise en charge de ces patients est l'évaluation systématique des différentes fonctions vitales pour les stabiliser le plus tôt que possible.

L'examen des voies aériennes supérieures va évaluer le degré de leur liberté, l'examen respiratoire sert à évaluer la fréquence respiratoire, le travail respiratoire, le volume respiratoire et l'état d'oxygénation.

L'examen circulatoire permet de mesurer la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la pression de remplissage capillaire, les pouls périphériques et centraux et l'état de précharge du patient pour rechercher d'éventuels signes de choc. La réalisation précoce d'un ECG est également nécessaire pour détecter rapidement un éventuel trouble de la conduction.

L'examen neurologique est nécessaire pour évaluer le niveau de vigilance du patient par le score de Glasgow, la recherche d'éventuels signes de localisation, l'examen des pupilles et la mesure de la glycémie capillaire.

L'examen général ciblé est également important dès l'accueil du patient. Il comprendra une mesure de la température centrale et la recherche d'éventuels signes de traumatismes.

Une fois le patient examiné et stabilisé, on pourra entamer l'étape d'anamnèse du patient lui-même ou de ses proches si son état ne le lui permet pas.

### **3.1. Données anamnestiques :**

Une enquête minutieuse recherche l'exposition à un ou plusieurs toxiques. Cette enquête repose sur :

- L'interrogatoire du patient (si possible), des proches, des témoins de l'intoxication et des secouristes qui sont intervenus sur les lieux de l'intoxication
- Les circonstances de découverte du patient, l'heure supposée de l'ingestion ou de l'exposition, le délai écoulé et la présence de signes cliniques ou non
- Les preuves d'une ingestion (emballages, flacons, plaquettes vides de médicaments, repas ou boisson toxique...), d'une inhalation (appareil à combustion défectueux, générateur de CO, fumées...), d'une injection (matériel, traces de piqûres), d'une projection cutanée ou oculaire, la présence d'une lettre d'adieux, etc.

- Ce peut être soit par intoxication volontaire, soit par surdosage iatrogène, soit par une conjonction défavorable (interaction avec un ou plusieurs médicaments ou avec une maladie organique).
- L'histoire du patient entre le moment où il était en état de bonne santé apparente et le moment où il a été découvert, recherche des antécédents, des pathologies et des traitements en cours.

Au mieux on peut quantifier l'exposition au toxique par l'estimation de la Dose Supposée Ingérée (DSI exprimée en g et pour les enfants en g/kg de poids) pour les intoxications médicamenteuses par ingestion. Cette dose est à comparer à la dose toxique (DT) pour chaque médicament (importance du poids chez l'enfant). En cas d'intoxication poly médicamenteuse et/ou éthylique, les différents toxiques peuvent se potentialiser.

### **3.2. Examen physique :**

Une réévaluation des différentes fonctions vitales est à refaire de façon périodique en fonction de la gravité initialement objectivée. Nous les verrons ces syndromes brièvement, car le but est de les repérer au plus tôt afin de prendre au plus vite l'attitude adaptée. Un examen clinique minutieux est également nécessaire pour réunir les éléments en faveur de l'un des toxidromes suivants.

#### **3.2.1. Le syndrome confusionnel**

C'est le plus "général" des syndromes. Il peut être retrouvé dans tous les cas d'intoxications aux psychotropes. Il traduit une souffrance cérébrale diffuse. Il débute par l'installation habituellement de la confusion (en quelques heures ou quelques jours). Il se caractérise par l'association d'altération de la conscience, des fonctions cognitives et ou de la distorsion de la réalité.

Il s'accompagne toujours de troubles somatiques qu'il faut rechercher (fièvre, déshydratation, signe d'appel d'une maladie, etc. ).

Les traits caractéristiques du syndrome sont : son caractère fluctuant, les tentatives du patient pour compenser, l'incompréhension qu'a le patient de son état.

#### **3.2.2. Le syndrome malin des neuroleptiques**

C'est une complication redoutable, mettant en jeu le pronostic vital du malade. La phase d'installation, qui dure deux jours, est rapidement progressive avec une apparition ou augmentation des signes extrapyramidaux et des troubles neurovégétatifs (fièvre, sueurs, pâleur, tachycardie).

A la phase d'état on constate des :

**Sujet 48 : Intoxications par le CO, les organophosphorés et les psychotropes**

N° Validation : 2804202548

- Signes généraux (hyperthermie, déshydratation, pâleur intense, sueurs profuses, tachycardie, tachypnée)
- Signes neuromusculaires (contractures, crampes, risque de convulsion) -Troubles de la conscience
- Signes biologiques (augmentation des CPK, hyperleucocytose avec polynucléose, troubles hydroélectrolytiques)

Les 3 critères majeurs sont la fièvre, la rigidité et l'augmentation des CPK. Les critères mineurs sont les autres symptômes. Le diagnostic est hautement probable en présence de trois critères majeurs ou de deux critères majeurs et quatre critères mineurs.

### 3.2.3. Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique aigu survient après administration de médicaments sérotoninomimétiques, à doses élevées et souvent en association avec d'autres médicaments comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase et le lithium.

Ce syndrome se traduit par divers symptômes :

- sur le plan psychique : état confusionnel ou maniaque.
- sur le plan moteur : myoclonies, hypertonicité, hyperréflexivité, tremblements, déplacements incessants, incoordination.
- sur le plan neuro-végétatif, hypotension ou hypertension, diarrhée.

Le syndrome sérotoninergique résulterait d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques de type 5-HT<sub>1A</sub>.

### 3.2.4. Le syndrome imipraminique :

Il est du aux antidépresseurs imipraminiques par intoxication volontaire. Il associe les effets anticholinergiques à ceux de l'antiadrénergiques alpha-1 et quinidiniques.

Les signes anticholinergiques directs sont précoces mais inconstants et sans corrélation avec la gravité. Ces signes sont les suivants : tachycardie, mydriase, arrêt du péristaltisme, rétention urinaire, sécheresse cutanéomuqueuse (surtout chez enfant).

Les troubles neurologiques font également partie du syndrome imipraminique.

A la phase initiale de l'intoxication, on trouve un syndrome confusionnel puis un coma peu profond et de courte durée.

Un syndrome pyramidal est également décrit : réflexes ostéotendineux vifs, hypertonie, convulsions souvent précoces (<3h), crises généralisées brèves.

Les troubles cardiovasculaires sont les plus graves, car ils mettent en jeu le pronostic vital. Ils incluent :



- Les troubles du rythme (tachycardie, torsade de pointes)
- les troubles de la conduction (Bloc auriculo ventriculaire, bloc intraventriculaire)
- les troubles de la repolarisation (observé sur ECG)
- Hypotension.

#### 3.2.5. Le syndrome atropinique (anticholinergique)

S'il est isolé et modéré, il est de moindre gravité et constitue plutôt un effet indésirable. Il est souvent dû à une association qui potentialise l'effet atropinique. Les signes cliniques peuvent être d'ordre :

- Cardiovasculaire : en général accélération cardiaque et à dose toxique avec chute de la pression artérielle.
- Oculaire : dilatation des pupilles, augmentation de la pression intra-oculaire, paralysie de l'accommodation perturbant la vision de près.
- Digestif: diminution du tonus et du péristaltiques (constipation)
- Vésical : augmentation du tonus du sphincter interne et une dilatation de la vessie, ce qui favorise la rétention d'urine, surtout en cas d'hypertrophie de la prostate.
- Sécrétions : réduction de la plupart des sécrétions : sécheresse buccale et oculaire, la sécrétion bronchique est réduite ainsi que la sudation (peau sèche et chaude).
- Système nerveux central : Seulement à dose toxique on note excitation, agitation, syndrome confusionnel avec onirisme, hyperthermie, vertiges.

### 3.3. Examens paracliniques :

Les intoxications par les médicaments psychotropes sont susceptibles de s'aggraver très rapidement dans l'heure qui suit leur ingestion.

#### 3.3.1. Bilan biologique pour évaluer la dysfonction d'organes :

En pratique, on distingue 2 types de situation :

- L'intoxication est associée à une détresse vitale et/ou on a la notion d'une intoxication par des médicaments psychotropes : le patient doit être hospitalisé dans une unité de réanimation où l'on institue une surveillance clinique systématique, un monitoring (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, électrocardiogramme, SpO<sub>2</sub>, température, ...), le bilan biologique pour évaluer le retentissement sur le fonctionnement des différents organes (gazométrie artérielle, bilan électrolytique sanguin, glycémie, urée, créatininémie, bilirubine, bilan hépatique, bilan d'hémostase, ...), la radiographie thoracique, l'ECG.

Dans certains cas on peut être amené à mesurer la lactatémie en cas d'acidose métabolique, ou d'autres explorations en fonction de l'état du patient

- Le patient ne présente pas de détresse vitale, mais on a la notion d'une ingestion volontaire récente à dose toxique d'un médicament non cardiotrope : le patient doit être hospitalisé dans une unité de surveillance continue où l'on institue systématiquement une surveillance clinique et un monitoring non invasif (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, électrocardioscope, SpO<sub>2</sub>, température).

Le bilan biologique et les autres examens complémentaires ne sont pas systématiques. Ils seront pratiqués en fonction de la nature du toxique et de l'évolution clinique.

### 3.3.2. Analyse toxicologique :

En urgence, l'analyse toxicologique quantitative est indispensable et systématique dans certaines intoxications car elle conditionne la prise en charge thérapeutique : administration d'un antidote ou d'un chélateur, traitement épurateur particulier (épuration extrarénale, doses répétées de charbon activé par voie digestive, diurèse alcaline).

En dehors de ces quelques cas, l'analyse toxicologique n'a pas ou peu d'incidence sur le traitement qui est fondé sur des données cliniques et l'étude de l'anamnèse. Il est toutefois conseillé de réaliser dans toute intoxication symptomatique un prélèvement sanguin à titre conservatoire, l'analyse toxicologique quantitative n'étant réalisée ultérieurement que si nécessaire.

Lorsque l'analyse toxicologique est pratiquée, elle doit être ciblée par le clinicien en fonction des symptômes. Une recherche de toxiques « tout zémut » est souvent inutile et toujours coûteuse. Les tests qualitatifs ou semi-quantitatifs (exprimés en nombre de croix) sont souvent peu informatifs et ont une sensibilité limitée. Par exemple en cas de toxidrome neurotrope on peut être amené à prescrire : alcoolémie systématique ± dosage quantitatif des carbamates, barbituriques, benzodiazépines ± Hb-CO ± recherche de drogues dans les urines : cocaïne, cannabis, héroïne.

## **4. Diagnostic étiologique d'une intoxication aiguë aux psychotropes**

### 4-1- Intoxication par les benzodiazépines et les hypnotiques apparentés:

Sur le plan clinique l'IA aux benzodiazépines est généralement peu symptomatique avec une asthénie et une somnolence, mais dans les formes graves, on peut voir un coma calme hypotonique hyporéflexique.

- En plus de la dépression respiratoire secondaire à une hypoventilation centrale, les benzodiazépines entraînent une obstruction des voies aériennes supérieures expliquant la fréquence des pneumopathies d'inhalation.
- Une agitation, des hallucinations sont fréquentes avec le lorazépam (Témesta®) au réveil du coma ou à la phase initiale, surtout chez l'enfant.
- Dans les cas les plus graves, un coma profond et prolongé peut s'associer à un collapsus cardiovasculaire, voire un état de choc vasoplégique réfractaire.

Le diagnostic est confirmé par la recherche qualitative et semi quantitative au niveau du liquide gastrique et les urines, mais aussi par le dosage quantitatif sanguin. Les molécules apparentées aux BZD ne sont pas identifiées par les tests de dépistage au niveau des urines.

#### 4-2- Intoxication par les neuroleptiques:

- Les neuroleptiques ou tranquillisants majeurs sont très nombreux. Ils provoquent un état d'indifférence sans euphorie, extrêmement intéressant dans le traitement des psychoses et des accès maniaques. Certains ont un effet anti hallucinatoire, d'autres sont de puissants anxiolytiques.

Le tableau clinique du surdosage aux neuroleptiques est fonction des propriétés prédominantes de la molécule :

➤ Les antihistaminiques, comme l'alimémazine (Théralène®) ou la prométhazine (Phénergan®), donnent un tableau anticholinergique, pouvant comporter agitation, tremblement, avec signes atropiniques (mydriase, sécheresse buccale, tachycardie, rétention d'urine), des myoclonies, un coma et des convulsions dans les formes graves;

➤ Les dérivés des phénothiazines

- les phénothiazines à chaîne aliphatique, comme la chlorpromazine (Largactil®) ou la lévomépromazine (Nozinan®), provoquent un coma calme, hypotonique, souvent prolongé, qui s'accompagne de myosis, d'hypotension (vasoplégie par effet alpha-bloquant) et d'hypothermie;

- Les phénothiazines pipérazinés, comme la thiopropérazine (Majeptil®), entraînent des comas hypertoniques, avec un risque de troubles de conduction auriculo- ou intraventriculaire par effet stabilisant de membrane,

- Les phénothiazines pipéridinés, comme pour la thioridazine (Melleril®) possèdent des effets antipsychotiques moyens

Le diagnostic est confirmé par la recherche qualitative et semi quantitative immunoenzymatique au niveau du liquide gastrique et des urines.

- Il faut distinguer le syndrome malin des neuroleptiques, qui survient au cours des traitements prolongés. Il associe fièvre élevée, hypertonie, insuffisance rénale aiguë, et plus tardivement troubles de la conscience et collapsus. L'hypertonie s'accompagne d'une rhabdomyolyse dont témoigne l'élévation des CPK et de la kaliémie et pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital.

#### 4-3- Intoxication par les anti-dépresseurs et apparentés :

L'intoxication par les antidépresseurs est une intoxication assez fréquente dans notre pays, la dose toxique des antidépresseurs cycliques est de 500 mg, mais les intoxications qui menacent réellement le pronostic vital apparaissent au-delà de 3 g.

Les signes cliniques d'une intoxication s'installent après un intervalle libre de quelques heures.

Le tableau neurologique des intoxications par antidépresseurs polycycliques associe à des degrés divers, une encéphalopathie anticholinergique, un coma et un effet stabilisant de membrane. L'encéphalopathie anticholinergique peut provoquer :

- ☐ Un syndrome confusionnel, avec agitation, hallucinations, dysarthrie et tremblements des extrémités;
- ☐ Une hypertonie pyramidale des 4 membres, avec hyperréflexivité ostéotendineuse, trépidation épileptoïde et réflexes cutanés plantaires en extension ;
- ☐ Un syndrome neurovégétatif atropinique, avec tachycardie sinusale, sécheresse des muqueuses, mydriase bilatérale, rétention urinaire, abolition des bruits intestinaux. Le ralentissement gastro-intestinal est à l'origine d'une stagnation des comprimés et d'une absorption prolongée
- ☐ Un coma peu profond avec des myoclonies et des convulsions précoces.

**La gravité du tableau clinique est associée à la présence de signes cardiovasculaires;** ces derniers, résultent d'une action double, directe et indirecte, sur le coeur et les vaisseaux.

L'action directe des tricycliques à doses toxiques sur le myocarde est représentée par un effet stabilisant de membrane (ESM), qui est due à des anomalies des mouvements ioniques au niveau du potentiel d'action membranaire en rapport avec une inhibition des canaux sodiques rapides; ce qui se traduit typiquement par un élargissement du QRS ( $>0.12s$ ), une déviation de

l'axe à droite, et un allongement du QT. L'allongement de QT est le premier signe à apparaître.

Au cours des formes modérées, les signes se limitent généralement à une tachycardie et à des troubles de la repolarisation, par contre dans les formes graves on peut avoir des troubles de la conduction auriculo-ventriculaires à type de BAV, une arythmie ventriculaire (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointe et extrasystoles ventriculaires).

Il peut s'y associer une insuffisance circulatoire d'origine mixte, par action inotrope négative sur le myocarde et/ou action vasoplégique sur les cellules musculaires lisses vasculaires.

Un arrêt cardiaque peut survenir des suites d'une asystole (ralentissement extrême de la conduction intraventriculaire), d'une fibrillation ventriculaire (par échappement ventriculaire) ou d'un état de choc réfractaire (réduction majeure de l'inotropisme myocardique et vasoplégie).

Les méthodes de recherche toxicologiques qualitatives et semi quantitatives immunoenzymatiques du produit au niveau des urines permettent de détecter les antidépresseurs tricycliques, mais pas les antidépresseurs tétracycliques et les apparentés.

#### 4-4- Intoxication par les anti-dépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Il s'agit de la fluoxétine (Prozac®), de la fluvoxamine (Floxyfral®), de la paroxétine (Déroxat®), du trazodone (Trazolan®), du citalopram (Seropram®), de l'escitalopram (Seroplex®), de la sertraline (Zoloft®).

Ils sont à l'origine d'un syndrome sérotoninergique, qui se définit par la présence simultanée d'au moins trois des signes suivants : confusion, agitation, délire, hallucinations, manie, coma, convulsions, myoclonies (signe le plus spécifique), hyperréflexie, sueurs, frissons, tremblements, diarrhée, fièvre ou incoordination motrice.

Les signes d'encéphalopathie sont beaucoup plus fréquents que le coma.

Ces produits ne sont pas détectés au niveau des urines, par les techniques de dosage qualitatives et semi quantitatives immunoenzymatiques.

#### 4-5- Intoxication par le Lithium (thymorégulateur)

La gravité du tableau clinique dépend du type d'intoxication :

- L'intoxication aiguë du sujet non traité, habituellement sans gravité même pour des lithémies élevées ou une intoxication aiguë sur un traitement chronique plus grave.

- L'intoxication aiguë en contexte de prise chronique est responsable d'un tableau clinique plus sévère et plus prolongé.
- Une intoxication peut aussi survenir par surdosage à la suite d'une insuffisance rénale, organique ou fonctionnelle. Ces intoxications sont volontiers prolongées, à l'origine de complications observées lors d'une réanimation prolongée. Il n'existe pas de corrélations entre la sévérité de l'intoxication et la lithémie.

Les principaux symptômes sont neurologiques, associant confusion, somnolence, dysarthrie, tremblements, myoclonies, hypertonie pyramidal, encéphalopathie et convulsions qui représentent des signes de gravité et qui imposent le recours à l'épuration extrarénale.

L'insuffisance rénale peut compliquer les formes les plus graves.

Il existe un risque de diabète insipide néphrogénique toujours transitoire mais qui peut être extrêmement sévère.

De rares cas de troubles de conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire ont été rapportés.

Les patients présentent fréquemment une diarrhée, source de déshydratation qui aggrave toute insuffisance rénale préexistante.

Une lithémie  $> 1,2$  mmol/L confirme le diagnostic en présence de signes cliniques évocateurs.

La mesure de la concentration intra-érythrocytaire ne semble pas non plus apporter d'information supplémentaire.

### **5. Préciser les critères de gravité cliniques et paracliniques de l'intoxication aux psychotropes**

L'examen clinique et les explorations biologiques permettent d'identifier les éléments de gravité suivant :

- détresse respiratoire possible
- défaillance circulatoire, avec état de choc
- hypertension artérielle parfois résistante au traitement
- signes ECG : tachycardie, troubles du rythme, troubles diffus de la repolarisation, infarctus du myocarde possible
- coma hypertonique, trismus, convulsions
- hyperthermie, sueurs et coloration « cochenille » des téguments (rare et grave)
- cas décrits d'hémorragie digestive et de pancréatite

- rhabdomyolyse puis insuffisance rénale aiguë

## **6. Planifier la conduite thérapeutique symptomatique et spécifique de l'intoxication aiguë aux psychotropes:**

Le traitement s'articule sur trois volets importants qui sont : le traitement symptomatique, le traitement spécifique et la prise en charge psychiatrique précoce.

### **6.1. Traitement symptomatique :**

Devant une intoxication médicamenteuse, la règle générale est de commencer par stabiliser l'intoxiqué avant de traiter le toxique.

La réévaluation clinique et biologique est la règle pour détecter précocement la moindre défaillance d'organes. Pour ce, on va veiller sur la liberté des voies aériennes supérieures, entamer l'oxygénothérapie pour améliorer l'état d'oxygénation, mettre en place deux voies d'abord veineux, commencer la réhydratation, mesurer la glycémie capillaire, traiter d'éventuelles convulsions, stabiliser la température en luttant contre l'hyperthermie majeure et l'hypothermie ...

### **6.2. Traitement spécifique :**

Il va se baser sur l'évacuation du toxique et le traitement par les antidotes.

Dans le cas des intoxications médicamenteuses, l'évacuation digestive est indiquée si la dose ingérée est toxique et que le délai de prise en charge soit inférieur à une heure (au maximum 2 heures) et en l'absence de contre-indications.

L'évacuation digestive peut être réalisée par le lavage gastrique ou par l'ingestion de charbon activé.

Les contre-indications au lavage gastrique sont les suivantes :

- Les troubles de la conscience.
- L'association à des produits caustiques/pétroliers associés
- La présence de varices œsophagiennes.

Le charbon activé (carbomix) est un charbon d'origine végétale chauffée par vapeur d'eau. La voie d'administration est la voie orale. Il agit grâce à son pouvoir d'adsorption très important et son inhibition du cycle entérohépatique.

Le charbon activé reste indiqué lors des intoxications par les antidépresseurs cycliques, jusqu'à la 6ème d'intoxication, voir à doses répétées au cours des intoxications par phénobarbital, carbamazépine.... La posologie est de 50 g

**Sujet 48 : Intoxications par le CO, les organophosphorés et les psychotropes**

N° Validation : 2804202548

initialement puis de 25 g toutes les 2–3 heures. La dose recommandée est de 50g chez l'adulte ou 1g/kg chez l'enfant. Il peut être répété à moitié dose toutes les 2 à 6 heures en rapport avec son effet de dialyse intestinale.

On peut également accélérer l'élimination du toxique par la diurèse forcée ou par l'hémodialyse, indiquée par excellence en cas d'intoxication au lithium.

Le traitement par les antidotes peut également être un test thérapeutique et diagnostique.

Avant de procéder aux tests, vérifier la liberté des voies aériennes supérieures en traitant toute glossopse.

•Test au flumazénil (Anexate<sup>R</sup>) : Le flumazénil est un antagoniste des récepteurs GABAergiques des benzodiazépines. Le test au flumazénil est indiqué en situation d'urgence ou en transport médicalisé chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans chez les patients suspectés d'intoxication par les benzodiazépines ou apparentés (cyclopyrrolone (Imovane), imidazinopyridine (Stilnox)) et présentant un coma calme, hypotonique, sans signe de localisation, non compliqué et après avoir vérifié la normalité de l'ECG.

Le test au flumazénil est contre-indiqué chez les épileptiques, dans les intoxications polymédicamenteuses avec association d'antidépresseurs tri ou tétracycliques (risque de convulsions) ou lorsqu'il existe des signes cardio-vasculaires et/ou ECG en faveur d'une intoxication par les antidépresseurs polycycliques (risque de troubles du rythme cardiaque) ou en cas d'hypothermie ou en cas d'hypoxie.

Le flumazénil est présenté en ampoules pour injection intraveineuse à une dilution de 0,1 mg/ml (ampoules de 0,5 mg dans 5 ml ou de 1 mg dans 10 ml). Le flumazénil est utilisé en titration en commençant par une dose initiale IV de 0,2 mg en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu en 60 secondes, on injecte toutes les 60 secondes, 0,1 mg jusqu'à une dose totale maximale de 1 mg en surveillant le score de Glasgow jusqu'à l'obtention du réveil avec un patient calme et coopérant. Relayer par une perfusion continue à la seringue autopulsée en programmant un débit horaire égal à la dose qui a permis le réveil.

Surveiller de façon continue le patient en mesurant le score de Glasgow et adapter la posologie horaire en fonction de l'évolution. Si la posologie est insuffisante le patient se rendort : recommencer la titration jusqu'à ce que le patient redevienne calme et coopérant.



Résultats : 1 mg IV de flumazénil antagonise les effets des benzodiazépines et réveille complètement un patient intoxiqué par des benzodiazépines. Le coma est allégé en cas d'intoxication polymédicamenteuse par des psychotropes incluant les benzodiazépines. En cas de surdosage en flumazénil le patient devient agité (syndrome de sevrage aigu des benzodiazépines) ou convulse. Dans ce cas, il faut arrêter le flumazénil. Associer si nécessaire une benzodiazépine. La personne âgée peut présenter une hypotonie persistante génératrice de complications respiratoires secondaires.

Un patient réveillé par le flumazénil doit obligatoirement être hospitalisé en unité de surveillance continue. La durée d'action du flumazénil (demi-vie 30 min) est le plus souvent inférieure à celle des benzodiazépines ingérées à doses toxiques.

- Test à la naloxone (Narcan) : La naloxone est un antagoniste pur des récepteurs  $\mu$  des opiacés. Le test à la naloxone (Narcan- ampoules de 0,4 mg/ml) est indiqué chez les patients suspects d'intoxication par les opiacés et morphinomimétiques, se présentant avec un coma calme hypotonique, avec un myosis serré et une bradypnée  $< 12/\text{min}$ , sans autre complication.

Les contre-indications sont représentées par les intoxications à la buprénorphine (Temgésic, Subutex) en raison de sa trop forte affinité pour les récepteurs  $\mu$ , les intoxications sévères avec complications respiratoires (pneumopathie) ou encéphalopathie postanoxique nécessitant une intubation orotrachéale et une ventilation mécanique.

La naloxone est utilisée en titration qui est facilitée par la dilution du produit à 0,1 mg/ml (ramener 0,4 mg à 4 ml avec du NaCl à 0,9 %). On injecte toutes les 30 secondes 0,1 mg par 0,1 mg en surveillant le score de Glasgow jusqu'à l'obtention d'une fréquence respiratoire  $> 14/\text{min}$  (sans pause) et d'un patient somnolent avec une ventilation efficace. Relayer par une perfusion continue à la seringue autopulsée en programmant un débit horaire égal aux  $2/3$  de la dose qui a permis la récupération d'une ventilation spontanée efficace. Surveiller de façon continue le patient en monitorant la fréquence respiratoire et en surveillant le score de Glasgow et adapter la posologie horaire en fonction de l'évolution. Si la posologie est insuffisante le patient se rendort profondément, sa fréquence respiratoire se ralentit, des pauses surviennent : recommencer la titration jusqu'à ce que le patient redevienne somnolent et la fréquence respiratoire  $> 14/\text{min}$ .

Augmenter la posologie horaire des 2/3 de la dose de la 2<sup>o</sup> titration. Lorsque le patient est bien réveillé, tenir compte de la demi-vie du morphinique pour diminuer progressivement les doses jusqu'à l'arrêt.

Une dose de 0,4 mg IV antagonise les effets des opiacés et réveille le patient intoxiqué par des morphiniques en dehors de la buprénorphine. La durée d'action de la naloxone est courte (30 min) en comparaison de celle de l'héroïne, de la morphine (4 h) ou de la méthadone (25h).

En cas de surdosage le patient devient agité (syndrome de sevrage aigu des morphiniques) ou convulse. Dans ce cas, il faut arrêter la naloxone. En cas de non réponse à la naloxone, il faut suspecter une intoxication associée à des psychotropes ou un coma postanoxique ou une autre étiologie de coma.

Un patient réveillé par la naloxone doit obligatoirement être hospitalisé en unité de surveillance continue. La durée d'action de la naloxone est inférieure à celle des opiacés et des morphiniques.

### **3.4. Prise en charge psychiatrique :**

Elle est nécessaire avant la sortie du patient. Elle va servir à évaluer :

- Les facteurs de risque
- Les facteurs d'urgence
- Les facteurs de danger
- Les facteurs de protection

## **4. Conclusion :**

Comme le disait Paracelse: «Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison».

Pour assurer une bonne prise en charge diagnostique et thérapeutique, il faut bien évaluer le toxidrome, la dose ingérée, le délai de prise en charge pour faire le bon choix thérapeutique.

**Annexe 1****Classification des substances psychotropes. [2]**

Types d'action	Groupements chimiques	
Psycholeptiques ou sédatifs	<i>Hypnotiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiazépines et apparentés</li> <li>• Autres</li> </ul>
	<i>Anxiolytiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamates</li> <li>• Benzodiazépines et apparentés</li> <li>• Autres</li> </ul>
	<i>Neuroleptiques ou antipsychotiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phénothiazines</li> <li>• Butyrophénones</li> <li>• Benzamides</li> <li>• Antipsychotiques atypiques</li> </ul>
	<i>Régulateurs de l'humeur</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sels de lithium</li> <li>• Carbamazépine</li> <li>• Valpromide</li> <li>• Divalproate de sodium</li> </ul>
Psychoanaleptiques ou stimulants	<i>Antidépresseurs</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMAO</li> <li>• Imipraminiques</li> <li>• Non IMAO – non imipraminiques</li> </ul>
	<i>Stimulants de la vigilance</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphétamines et dérivés</li> <li>• Autres</li> </ul>
Psychodysléptiques ou perturbateurs	<i>Hallucinogènes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mescaline</li> <li>• Chanvre indien, LSD, cocaïne, héroïne</li> </ul>

**Sujet 48 : Intoxications par le CO, les organophosphorés et les psychotropes**

N° Validation : 2804202548

---