

Intoxications

Signes de Gravité
Pr P. SAUDER

CAP de Strasbourg

- patients admis pour intoxication du 01/01/1990 au 31/12/2000 : **10 003**
- intoxications par psychotropes : **7309** (73%) Décès : 0,3%
- intoxications par cardiotropes : 275 (3%) Décès : 5%

CAP de Strasbourg

Stats 2016

- 180 000 appels
- 100 décès 50% médicaments:
 - Cardiotropes 12
 - Digoxine 2
 - Béta-bloquants 3
 - Inhibiteurs calciques 3
 - Flécaine 1
 - Colchicine 5
 - Psychotropes 19
 - Metformine 3

Evaluation de la gravité. Critères pronostiques

- Scores de gravité : outils pour
 - Surveillance
 - Détermination stratégie thérapeutique
 - Prévion survie et mortalité à long terme
- Scores de gravité « généralistes » peu adaptés à la toxicologie
- Scores de gravité « spécifiques » peu utilisés



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Réanimation 15 (2006) 332–342

Réanimation

<http://france.elsevier.com/direct/REAURO/>

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

2.1. Qu'est-ce qu'une intoxication grave ?

Mise en jeu du **pronostic vital**,

Intensité des symptômes présentés :

coma, convulsions,

détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire,

Arrêt cardiaque

instabilité hémodynamique

troubles du rythme ou de conduction cardiaque...

Exposition à un toxique potentiellement létal (Cardiotrope, insuline, cyanure, etc...)

A une dose potentiellement létale

Nécessité d' une **surveillance rapprochée**, (du fait du risque)

Terrain sous-jacent (lourdes comorbidités, âge très avancé ou nourrisson)

Les intoxications graves par médicaments et substances illicites **doivent être admises en réanimation**

Outils d'évaluation globale

Indice de gravité	Signes
Néant (0)	Absence de signe fonctionnel ou physique ; symptômes non spécifiques, estimés non imputables à une intoxication
Mineur (1)	Symptômes mineurs, transitoires et régressant spontanément
Modéré (2)	Symptômes marqués ou persistants
Sévère (3)	Symptômes sévères ou engageant le pronostic vital
Fatal (4)	Intoxication mortelle

PSS : Poison Severity Score

PSS

- Prise en compte des données observables (symptômes)
- Non prise en compte des risques en fonction de la nature du toxique, de la dose ingérée, de la forme galénique, du terrain, des concentrations toxiques ou du traitement
- Evaluation à posteriori sur les symptômes les plus sévères constatés pendant l'hospitalisation
- Ce n'est pas un outil d'aide à la prise de décision en cours de prise en charge d'une intoxication.

Les critères de gravité d'une intoxication

1. Le toxique

- La dangerosité : molécule dangereuse, dose potentiellement létale
- Le mécanisme de toxicité
- La voie de pénétration
- La cinétique, la dynamique
 - délai ingestion-admission est primordial
 - rapidité d'absorption → rapidité des symptômes ?
 - formes à libération prolongée → toxicité retardée

Se renseigner : Centre Anti-Poisons

- *Nancy : 0383225050 Strasbourg : 0388373737*

Les critères de gravité d'une intoxication

1. Le toxique

Détermine la gravité initiale ou potentielle

. La nature du toxique

- organes cibles : perturbation des fonctions respiratoires, cardio-circulatoires, du système nerveux central

- quel est le mécanisme d'action ?

* toxiques fonctionnels ?

* Toxiques lésionnels ?

. La dose et la durée d'exposition

Interprétation en fonction des symptômes et des données analytiques (dans certains cas)

Major cardiotoxic drugs

- class I antiarrhythmic agents
- beta-blockers
- calcium channel blockers
- cardiac glycosides
- antidepressants
- chloroquine
- theophylline
- colchicine
- meprobamate
- pesticides
- paraquat
- plants - mushrooms
- venoms - toxins
- ciguatoxin
- drugs

Outils d'évaluation en fonction des symptômes :

- Complications potentiellement létales :
 - Circulatoires
 - Respiratoires
 - Neurologiques
 - Métaboliques
 - Rénales
 - Hépatiques
 - Hématologiques, etc...

Les critères de gravité d'une intoxication

2. La symptomatologie

Défaillances des fonctions vitales (toxicité directe ou complications)

1. Troubles sévères de la conscience, convulsions, défaillance respiratoire, défaillance cardiocirculatoire, troubles du rythme
2. Données paracliniques : ECG, EEG, biologie, imagerie...
 1. Troubles de la conduction : bloc intra-ventriculaire (intoxications par stabilisants de membrane (SM), antidépresseurs tricycliques, chloroquine), bloc auriculo-ventriculaire (digitaliques)
 2. Troubles du rythme (digitaliques, SM...)

Les critères de gravité d'une intoxication

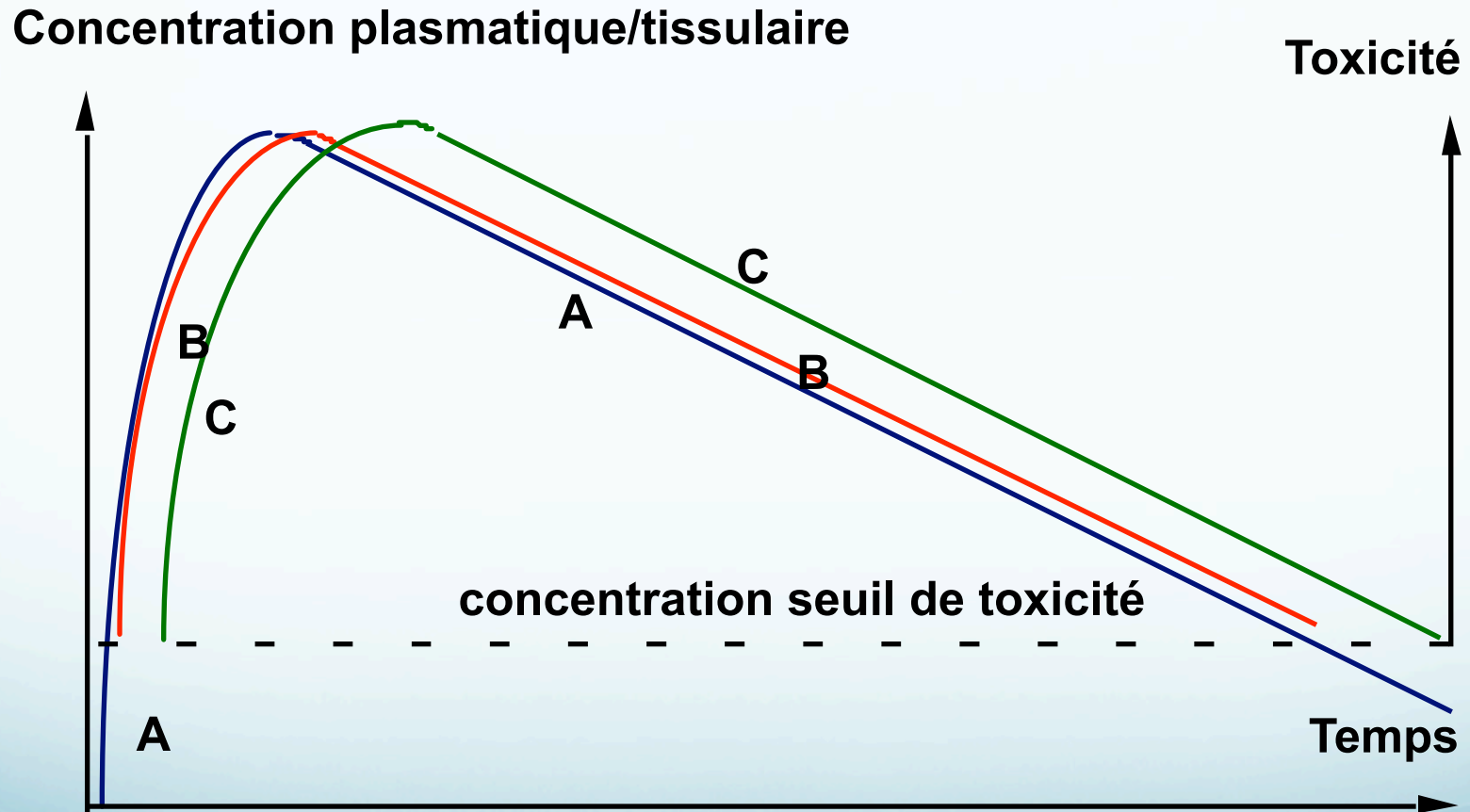
1. Le toxique

- La dangerosité : molécule dangereuse, dose potentiellement létale
- Le mécanisme de toxicité
- La voie de pénétration
- La cinétique, la dynamique
 - délai ingestion-admission est primordial
 - rapidité d'absorption → rapidité des symptômes ?
 - formes à libération prolongée → toxicité retardée

Se renseigner : Centre Anti-Poisons

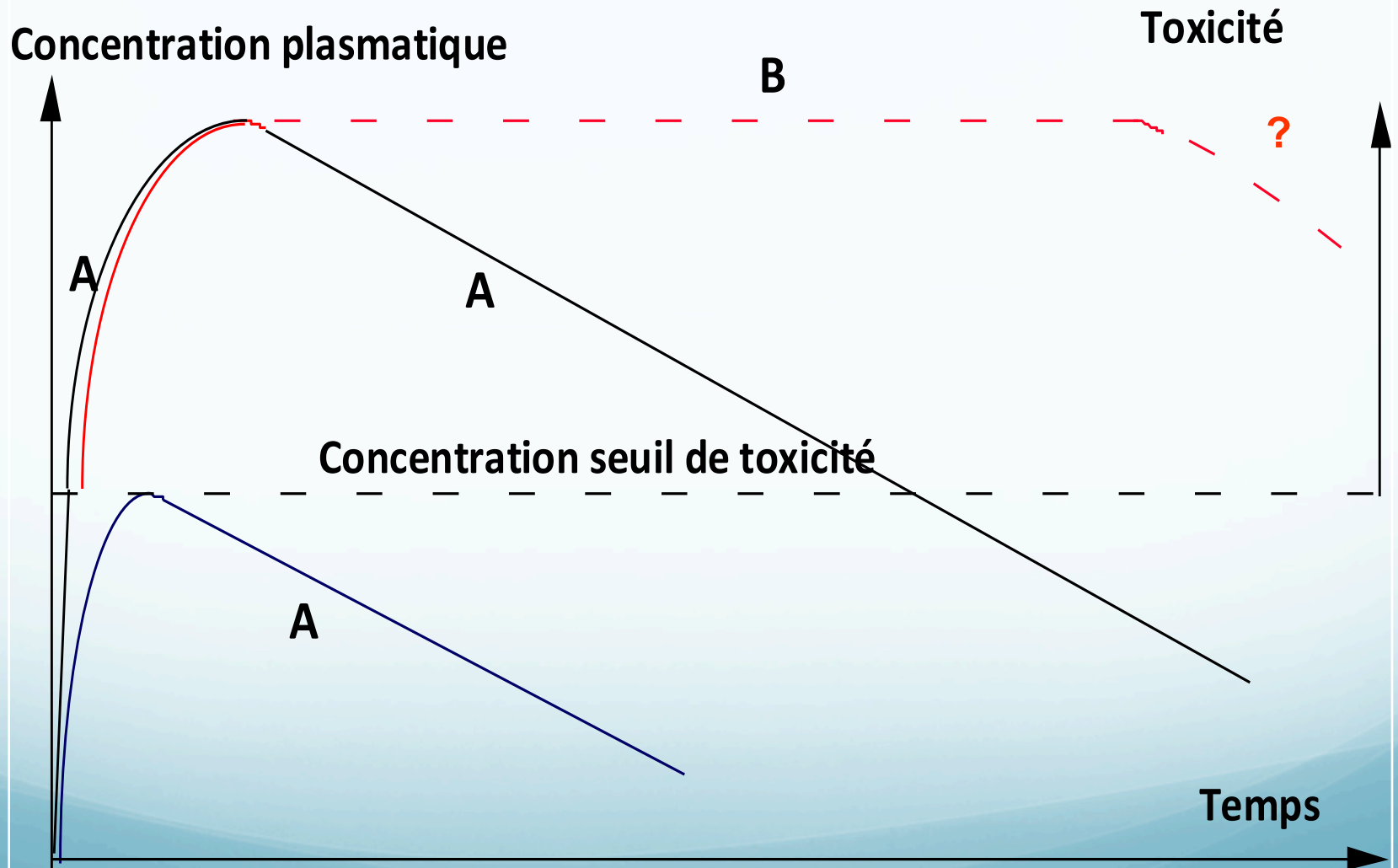
Relation toxicocinétique – toxicodynamie (TK/TD) pour un toxique fonctionnel

(A = concentration ; B = toxicité ; C = toxicité retardée)



Relation toxicocinétique – toxicodynamie (TK/TD) pour un toxique lésionnel

(A = concentration ; B = toxicité)

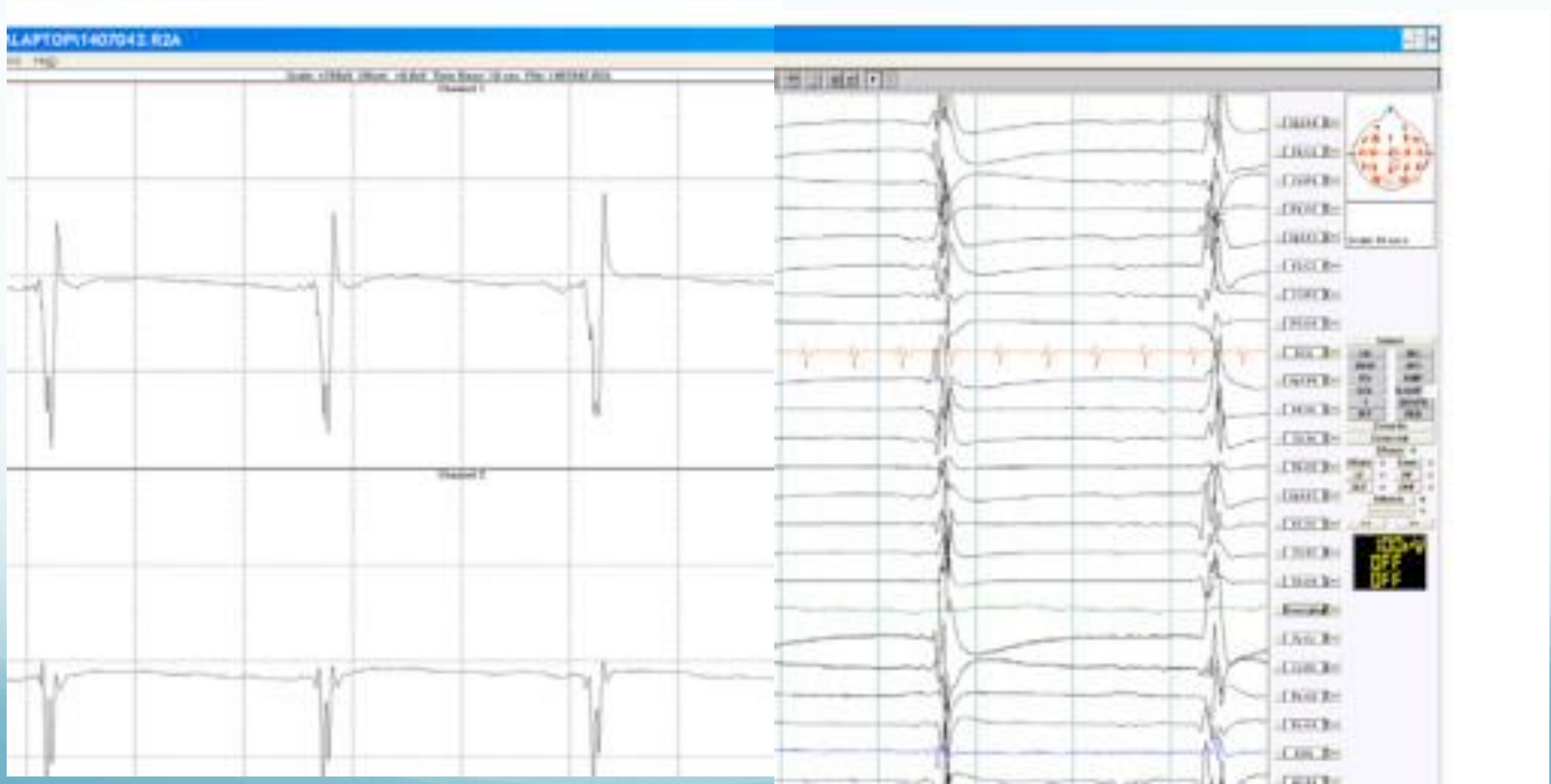


Outils d'évaluation en fonction des symptômes :

Le coma.

- Profondeur du coma : critère pronostique (barbituriques) Echelle d'Edimburg
- Ecole de Strasbourg : corrélation électro-clinique (EEG) :
 - 4 stades de répercussion EEG corrélés à 4 stades de coma
 - (Coma 4 : tracé isoélectrique)
- Score de Glasgow : peu adapté à la toxicologie, mais utilisé. Ne prend pas en compte les fluctuations du niveau de conscience

Coma barbiturique : burst suppression



Outils d'évaluation en fonction des symptômes : Lésions caustiques

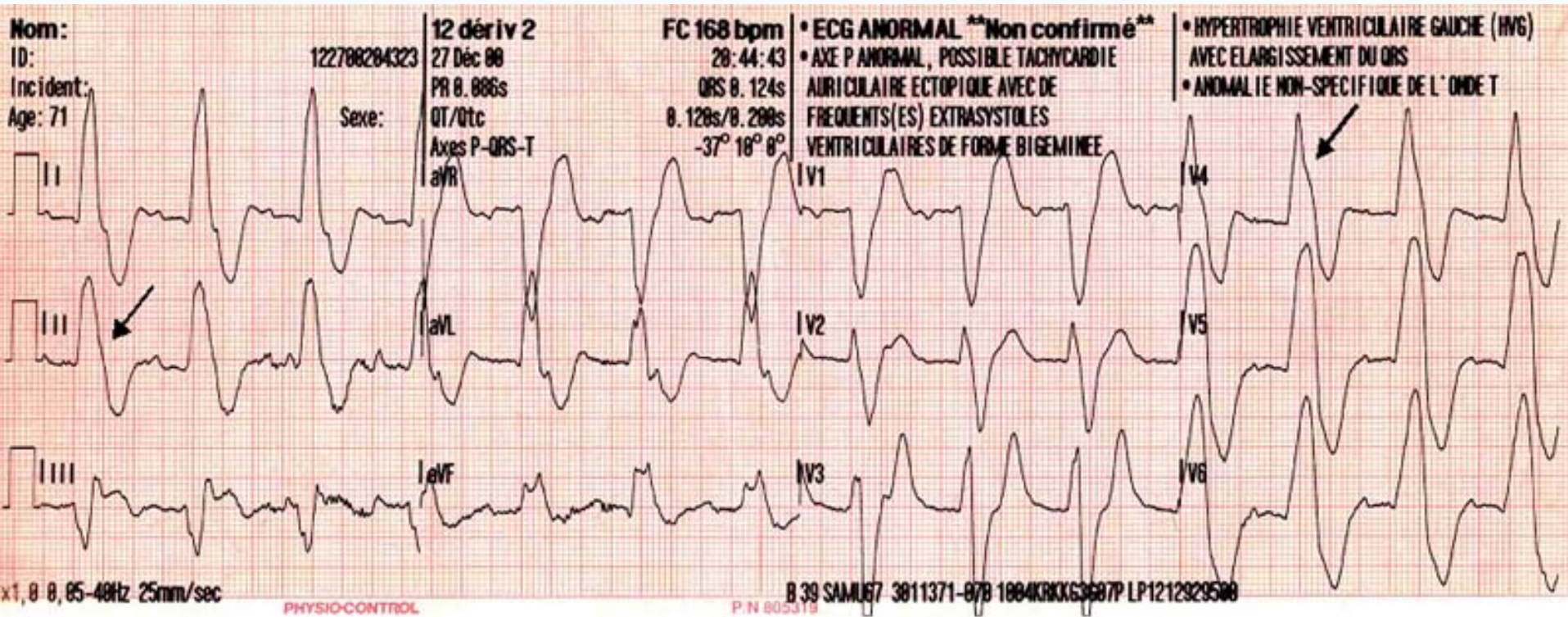
Stade	Aspect de la muqueuse	Importance des lésions
0	Muqueuse normale	Absence de lésion
1	Muqueuse hyperhémique, oedématiée	Absence de lésion
2	Muqueuse hyperhémique, oedématiée Avec nécrose superficielle (muqueuse blanchâtre)	Lésions superficielles
3	Nécrose étendue, chute d'escarre, hémorragie	Ulcérations
4	Muqueuse noirâtre-nécrose étendue, ulcération transmurale, hémorragie sévère	Lésion transmurale pénétrante ou perforante

Classification des lésions caustiques du tube digestif.

Intoxication par stabilisant de membrane

- Dose ingérée (> 4g chloroquine)
- Kaliémie < 2,5 mmol/l
- Choc cardiogénique
- Troubles conductifs intra-ventriculaires (QRS > 100 ms)
- Troubles du rythme grave (Torsades de pointes, TV, FV,)
- Arrêt circulatoire

IV par stabilisant de membrane



Intoxication par colchicine : pronostic

- Bismuth et al :
 - < 0,5 mg/kg : 0% mortalité
 - 0,5-0,8 mg/kg : 10% mortalité
 - > 0,8 mg/kg : 100% mortalité
- Mais d'autres cas de décès pour des doses < 0,8 mg/kg : 19 en tout
- Choc cardiogénique : 100% décès
- Signes biologiques H24 :
 - TP < 20%
 - GB > 15 000/mm³

Données hémodynamiques.

Table 1 Clinical details of the patients

Patient	Total dose (mg)	Dose weight (mg/kg)	Time of admission (h)	Outcome
1	17	0.37	5	Death 3rd day
2	9*	0.10	24	Death 4th day
3	160	2.60	22	Death 8th day
4	20	0.49	6	Recovery
5	30	0.55	4	Recovery
6	19	0.28	13	Recovery
7	30	0.54	45	Recovery
8	26	0.41	19	Death 2nd day

* Intravenous

Table 2 Results of initial haemodynamic studies

Patient	AP mm Hg	RAP mm Hg	PCWP mm Hg	CI l/min/m ²	SVR* (R < 20)
1	96	5	7	2.9	31
2	69	12	9	1.7	32
3	84	7	9	2.1	41
4	96	5	8	5.11	17
5	106	3	5	4.2	24
6	90	3	6	4.8	18
7	103	4	7	2.7	37
8	72	9	14	1.8	34
M	90	6	8	3.2	29
(±SD)	(± 14)	(± 3)	(± 3)	(± 1.4)	(± 9)

$$*SVR \text{ (international units/m}^2\text{)} = \frac{AP - RAP}{CI}$$

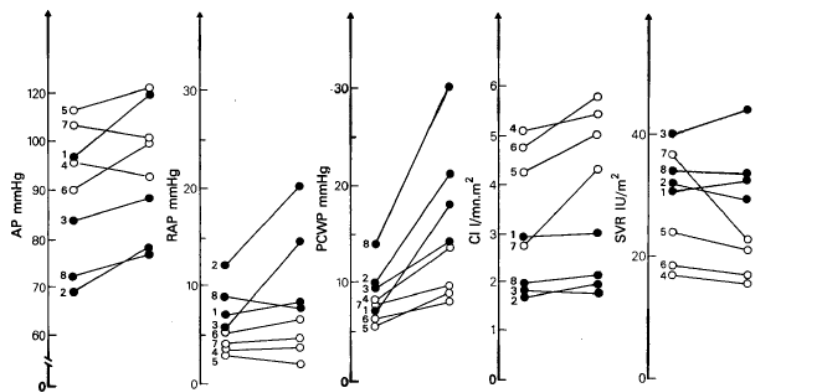


Figure 1 AP, RAP, PCWP, CI and SVR before and after plasma infusion. ○ = recovery; ● = lethal outcome

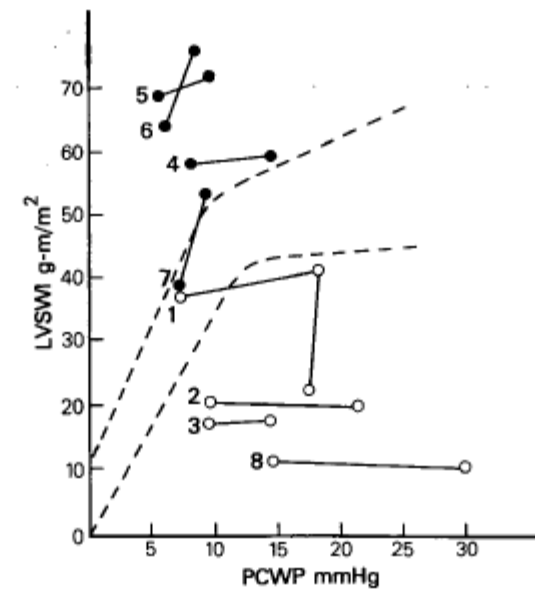


Figure 2 The ventricular function curves. ○ = recovery; ● = lethal outcome

Intoxication par colchicine



Intoxication par Disopyramide (Rythmodan®) 104 cas

Dose (g)	< 1,5	1,5-2,5	> 2,5	Total
Cas	34	43	29	104
Arrêt card. %	0	18,6	31	16
Choc %	0	27,8	41,4	22,6
Bloc A-V %	0	9,3	17,2	8,5
QRS >100 ms %	8,8	23,2	37,9	22,8
Mortalité %	0	13,9	24,1	12,2

Jaeger A et al. Nouv Presse Med 1981 ; 10 :2883-2887.

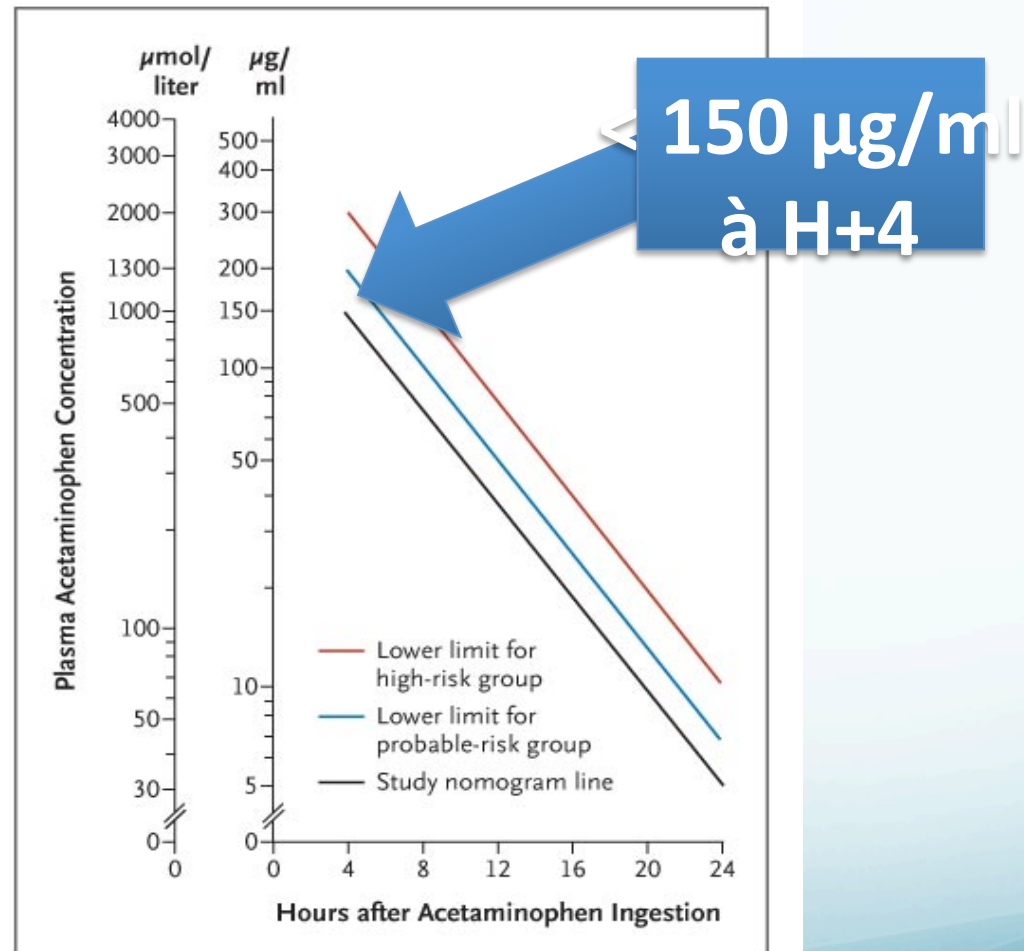
Dose	n	BAV	Collapsus	Arrêt cardiaque	Décès
0-2 g	9	77,7% (7)	44,4% (4)	0%	11% (1)
> 2 g	40	65% (26)	87,5% (35)	22,5% (9)	17,5% (7)

Relation dose ingérée-toxicité au cours des intoxications par vérapamil, à partir des 49 observations publiées dont la dose ingérée a été rapportée.

	Vérapamil (n=68)	Diltiazem (n=27)	Nifédipine (n=14)	Total (n=111)
A r r ê t cardiaque	20,6%	22,2%	21,4%	21,6%
Collapsus	79,4%	88,9%	85,7%	83,8%
Bradycardi e < 60	55,9%	77,8%	42,9%	60,4%
Bradycardi e < 40	23,5%	25,9%	14,3%	22,5%
BAV (tout degré)	60,3%	62,9%	50%	60,4%
BAV III	52,9%	51,8%	21,4%	51 ,3%
Décès	25%	7,4%	7,1%	18%

**Intoxication par inhibiteurs calciques (111 cas) :
symptômes cardiovasculaires et mortalité. Revue de la littérature.**

Outils d'évaluation spécifiques à des toxiques. Paracétamol



Nomogramme de Prescott (1983), Rumack (1981)

Les critères de gravité d'une intoxication

1. Le toxique

- La dangerosité : molécule dangereuse, dose potentiellement létale
- Le mécanisme de toxicité
- La voie de pénétration
- La cinétique, la dynamique
 - délai ingestion-admission est primordial
 - rapidité d'absorption → rapidité des symptômes ?
 - formes à libération prolongée → toxicité retardée

Se renseigner : Centre Anti-Poisons

Les critères de gravité d'une intoxication

3. Données biologiques

- hyperkaliémie (digitaliques)
- hypokaliémie (chloroquine, xanthines)
- hypocalcémie (fluorures)
- acidose métabolique avec trou anionique (méthanol, éthylène glycol)
- hyperlactatémie (cyanure)
- troubles de la coagulation (AVK, venins de serpents, atteintes hépatiques)
- diminution de l'activité des cholinestérases (organophosphorés)

Les critères de gravité d'une intoxication

3. Données biologiques : dosages sériques

- Pas toujours de relation prévisible entre C sanguine et effets toxiques :
 - C tissulaires \gg C sanguines
 - Métabolites toxiques
 - Grandes variabilités inter-individuelles
 - Effets différent d'une intoxication aiguë ou aiguë sur traitement chronique
- Intérêt souvent limité de dosages toxicologiques en urgence

Les critères de gravité d'une intoxication

4. Les concentrations plasmatiques

Inutiles dans la majorité des intoxications

Utiles si :

- absence de bons marqueurs cliniques ou paracliniques
- incidence thérapeutique précise :
 - paracétamol,
 - digitaliques,
 - théophylline,
 - lithium,
 - méthanol, éthylène glycol,
 - paraquat,
 - métaux.

Les critères de gravité d'une intoxication

5. Le type d'intoxication

A concentrations plasmatiques identiques, sévérité plus importante :

- en cas d'intoxication chronique :

théophylline, lithium, digitaliques

- en cas d'intoxication aiguë

alcool, psychotropes

Les critères de gravité d'une intoxication

1. Le toxique

- La dangerosité : molécule dangereuse, dose potentiellement létale
- Le mécanisme de toxicité
- La voie de pénétration
- La cinétique, la dynamique
 - délai ingestion-admission est primordial
 - rapidité d'absorption → rapidité des symptômes ?
 - formes à libération prolongée → toxicité retardée

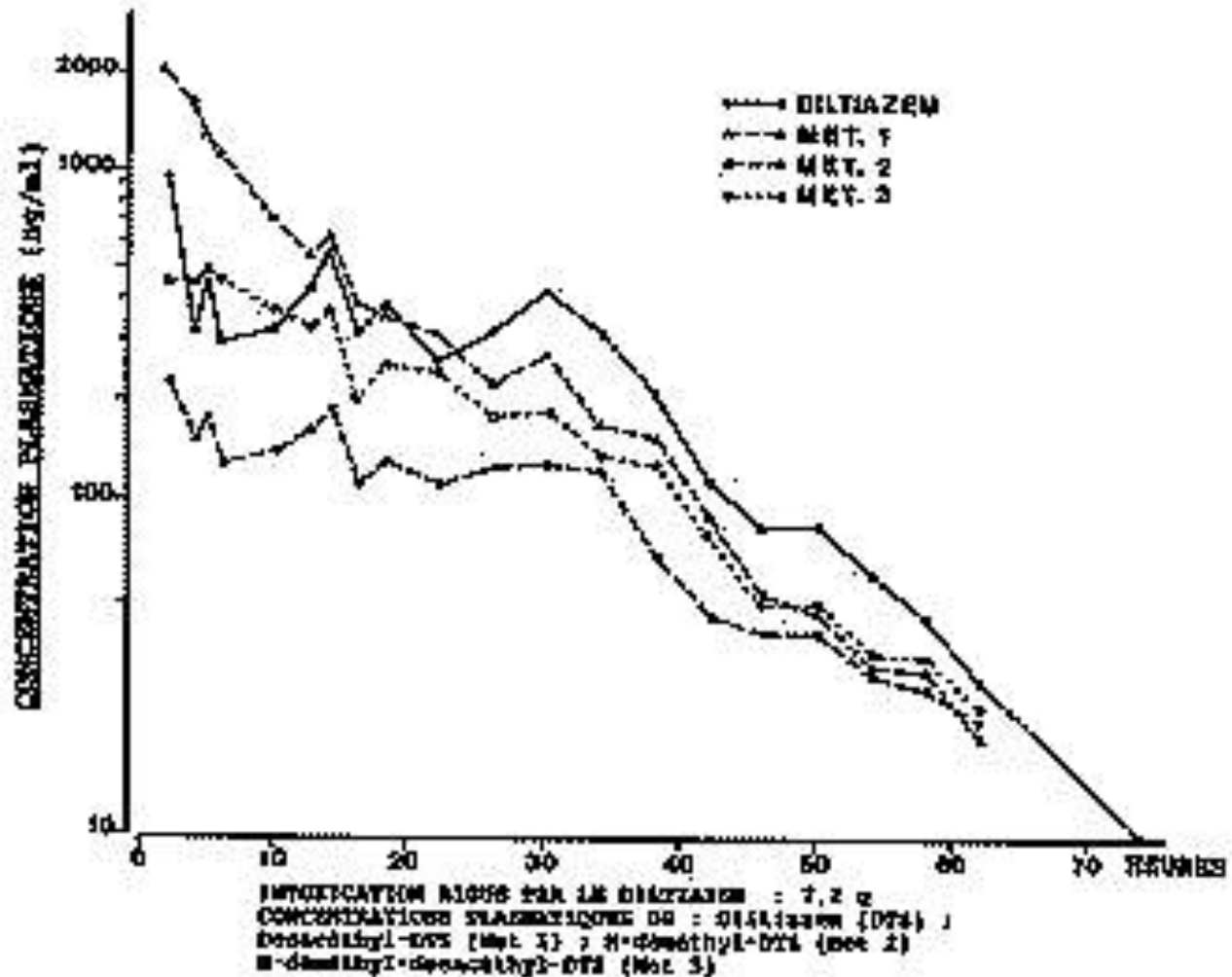
Se renseigner : Centre Anti-Poisons

Antidépresseurs non cycliques.

Pharmacocinétique

	DCI	Nom commercial		Biodisponibilité (%)	Pic Plasmatique (heures)	Liaison protéique (%)	Premier passage hépatique	Volume de distribution (L/kg)	Élimination rénale (%)	Demi-vie (h)	Métabolites actifs
ISRS	Citalopram	Séropram®	PO IVL	80 100	2 à 4	< 80	non	14 à 16	15	33	oui
	Escitalopram	Seroplex®	PO	80	4	80	non		majoritaire	30	oui
	Fluoxétine	Prozac®	PO	70	6 à 8	95	oui	20 à 42	60	4 à 6 jours	oui
	Fluvoxamine	Floxyfral®	PO	50	3 à 8	80	oui	5 à 20	90	17 à 22	non
	Paroxétine	Deroxat® Divarius®	PO	50	2 à 8	95	oui	17	70	24	non
	Sertraline	Zoloft®	PO	40	5 à 8	98	oui	> 20	50	26	non
INSRS	Milnacipran	Ixel®	PO	85	2	13	non	5	90	8	non
	Venlafaxine	Effexor®	PO		2,4	30	oui	5 à 7	95	5	oui
	Venlafaxine LP	Effexor® LP	PO		6	30	oui	5 à 7	95	15	oui
	Duloxétine	Cymbalta®	PO	32-80	6 à 10	96	oui	-	oui	8 à 17	non
Autres	Miansérine	Athymil®	PO	30	2 à 3	90	non	-	70	17	non
	Mirtazapine	Norset®	PO	50	2	85	non	-	oui	20 à 40	oui
	Tianeptine	Stablon®	PO	95	1	94	oui	-	95	2 ½	non
	Agomélatine	Valdoxan®	PO	< 5%	1 à 2	95	oui	35	oui	1 à 2	non

DILTIAZEM : toxicocinétique



Les critères de gravité d ' une intoxication

6. Le terrain

- Age :

 - sujets âgés : théophylline, digitaliques

- Maladie sous-jacente :

 - cardiotropes et cardiopathie

 - psychotropes et insuffisance respiratoire
chronique

 - convulsivants et épilepsie

 - théophylline et cardiopathie congestive

- Diminution de l ' élimination du toxique

 - atteinte rénale

 - atteinte hépatique

Les critères de gravité d ' une intoxication

7. Les associations de toxiques

Effets additifs

- psychotropes, alcool
- cardiotropes
- stabilisateurs de membrane : AAR I et ADTr
- bétabloquants et inhibiteurs calciques