

PARACETAMOL

1er antalgique utilisé => 10% des intoxications mais potentiellement mortelle ; 1^{er} palier des analgésiques non opioïdes (avec les AINS et les salicylés).

+++ prescription ou conseil, pls spécialités, et avec aucun E2nd aux doses thérapeutiques (adulte : 1 à 3 g/j, max 4 g/j si douleurs intenses, et enfant : 20 à 50 mg/kg/j).

En surdosage => cytolysé hépatique centrolobulaire retardée. > 8 à 10g en 1 prise => mortelle. Risques hépato-toxiques majeurs : 6 - 8g => transplantation hépatique par exemple.

Grâce au pool de glutathion : phénomène de retard : signes cliniques au bout de +1j => jusqu'au moment où le glutathion apporté par l'alimentation ne suffit plus.

Prises de 1 à 4g/j : espacer de 6h pour régénérer ce pool de glutathion et neutraliser les EI de la prise suivante.

France, intoxications concernent surtout les femmes dénutries qui ont très peu de glutathion et chez qui une seule dose va être mortelle, et les alcooliques chroniques.

Absorption	VO : rapide et totale au niveau de l'intestin grêle aux doses thérapeutiques → Pic plasmatique atteint en moyenne au bout de 30-90 minutes. En cas de surdosage, elle est plus lente, et le pic plasmatique est retardé à 4h.
Distribution	Se lie peu aux protéines plasmatiques (15-20%), et il se concentre au niveau du foie et des reins. La 1/2 vie est de 2h, et elle augmente en cas de surdosage (Cirrhose)
Métabolisme	Essentiellement hépatique, mais possible au niveau du rein (voie de la PHS = Prostaglandine H synthétase). Différent si doses thérapeutiques ou en surdosage. Il faut noter l'importance de l'éthylisme sur l'induction des cytochromes et la diminution de la PHS.
Élimination	Élimination rénale du paracétamol sous forme inchangée (<5%), et le reste sous forme glucurono- et sulfo- conjugué.

II/Mécanisme d'action toxique lié à la métabolisation

Il y a 3 types d'intoxications au paracétamol :

- Intoxication par surdosage massif > 10 g (n'existe presque pas en France, grâce au conditionnement de 8g max.)
- Intoxication par induction enzymatique (alcooliques ++)
- Intoxication par déficit en glutathion (personnes dénutries ++)

Voies de métabolisation principales : **la sulfo- et glucurono-conjugaison** => métabolisent 4 à 5% de la molécule ; saturables à respectivement 4g et 8g.

Voie des cytochromes (CYP2E1) => transformation en un métabolite toxique, **la NAPQI**.

Physio : peu de NAPQI, et tant qu'il y a assez de glutathion par l'alimentation => **activation des voies de conjugaison mercapturiques (via la glutathion transférase) et production d'acide mercapturique non toxique** => importance d'avoir + glutathion dans l'alimentation (souffrés (brocolis, choux..) => déclenche système de régulation et détoxification.

Si pas assez de glutathion : **NAPQI produite en grande quantité => nécrose hépatique** ; NAPQI cherche des groupements SH, et le glutathion GSH n'étant pas là, elle se fixe à des groupements thiols n'importe où, notamment sur les membranes cellulaires, induisant leur cytolysé → **Cytolyse hépatique centrolobulaire retardée**.

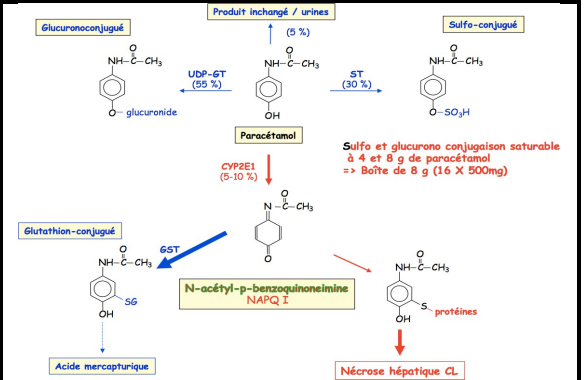
→ **Hépatique** : Car la métabolisation se trouve au niveau hépatique

→ **Retardée** : Car tant qu'il y a du glutathion il n'y a pas de symptômes

→ **Centrolobulaire** : Car au niveau portal il y a beaucoup d'oxygène et beaucoup de systèmes de détoxification, mais ++ cyt => 1^{ère} zone touchée.

!/! Ce mécanisme peut se manifester par une **nécrose au niveau tubulaire rénal**, mais rare (1 à 2%) → Dès qu'il y a des signes rénaux, mauvais pronostic ! Le métabolite obtenu est le même au niveau rénal, mais on l'obtient par des réactions différentes, via les prostaglandines H synthases. Cette configuration nécessite des C^o beaucoup plus importantes => grave => mortelle.

Terrains à risque : alcooliques chroniques, les femmes dénutries, tentative de suicide, les SDF (éthylisme + dénutrition), patients VIH+.



III/ Symptomatologie de l'intoxication aigue

Les 3 phases de l'intoxication aigue	○ Phase I (à J1, 24 après l'ingestion) : PAS de signes cliniques et bio ; qq signes dig mais signes biologiques sont clairs si surdosage (+++ transaminases à partir de 12h) ○ Phase II (à J2) : Signes de cytolysé hépatique (↑↑ transaminases et ↑ signes digestifs : douleurs à l'hypocondre droit) et parfois atteinte tubulaire rénale (↓ débit urinaire) ○ Phase III (J3 à J6) : - Cytolyse hépatique + grave avec encéphalopathie hépatique : Transaminases ↑↑ jusqu'à 5 000-10 000 U, éléments d'IHC, diminution prothrombine et glycémie .. - Nécrose tubulaire aigue (NTA) dans les cas les plus graves : Asymptomatique ou diagnostiquée par ↑ créatininémie, oligo/anurie et lombalgies bilatérales. - Autres symptômes exceptionnels : atteintes cardiaques/pancréatite aigue
---	--

Pronostic	→ Fonction de la dose absorbée, de la paracétamolémie, des situations à risque et des facteurs pronostiques d'hépatite sévère. ➤ Dose absorbée : A plus de 6g, le risque d'hépatite cytotytique est grave, à plus de 10g, il y a un risque léthal ; Le seuil hépatotoxique est 125 mg/kg ➤ Paracétamolémie : Elle est très importante car elle FAIT le diagnostic (ne le confirme pas !!) ; Ensuite on utilise les abaques de Prescott Rumack pour faire le pronostic. Abaques de Prescott : taux sanguins = f (h prélevement) → risque hépatite (gravité) si début connu et : 4 h (pic plasmatique retardé si surdosage) / 16 h Résultats des paracétamols H4, H8, H12 Mr R : H4 : 211,5 mg/L / H8 : 104,5 mg/L / H12 : 89,0 mg/L • Abaque de Rumack et Matthew → Risque de toxicité hépatique probable • Incertitude sur H4 (H4 inf patient, ADME) • Estimation (H4-H12) T_{1/2} = 13 h • T_{1/2} normal = 1h30 • T_{1/2} = 13h30 → Risque de toxicité hépatique TAMP. → Poursuite du protocole NAC NAC per os (si pas charbon activé) : charge : 140 mg/kg / entretien : 70 mg/kg toutes les 4h (x 17) → 1330 mg/kg en 72 h NAC iv (si charbon activé, troubles conscience) : - charge : 150 mg/kg - 15 min (200 ml sérum glucosé) / - entretien : 50 mg/kg - 4 h (500 l sérum glucosé) / - puis : 100 mg/kg - 16 h (2 l sérum glucosé) → 300 mg/kg en ~ 20 h Intérêt : paracétamolémie détectée avant les signes cliniques → fait le diagnostic / établit le pronostic Confirmation du pronostic : calcul 1/2 vie paracétamol 1/2 : 2h → N / 1/2 : 4h → hépatite / 1/2 : 12h → insuffisance hépatocellulaire grave ➤ Situations à risque : Alcoolisme chronique : Par induction CYP2E1 et déplétion GSH ; Malnutrition/anorexie : personne âgée, SDF, maladies digestives / Inducteurs CYP450 : Augmentent la synthèse de NAPQI / Prise simultanée de triméthoprime sulfaméthoxazole (sulfamide antibactérien ; Bactrim®) et zidovudine (anti-VIH ; Retrovir®) : Favorise la voie CYP450 / Prises répétées de paracétamol - En revanche, l'alcoolisme aigu, par compétition métabolique au niveau des CYP450 diminue la synthèse de NAPQI et a un effet protecteur ➤ Facteurs pronostiques d'hépatite sévère : Signes d'atteinte du foie, et signes d'atteinte rénales.
------------------	---

IV/ Traitement/Prise en charge d'une intoxication

○ **Traitement évacuateur** : Lavage gastrique avant 3h post-ingestion, et charbon activé en complément (↓ biodisponibilité du paracétamol, MAIS neutralise NAC per os)

○ **Traitement spécifique : Antidote = NAC (N-Acetyl-Cystéine)**

→ Apporte un élément soufré (la cystéine) -> stimule biosynthèse du glutathion : En 2/3 H => ↑ de 400% du taux de glutathion.

→ NAC VO si n'y a pas de charbon activé, sinon par voie IV.

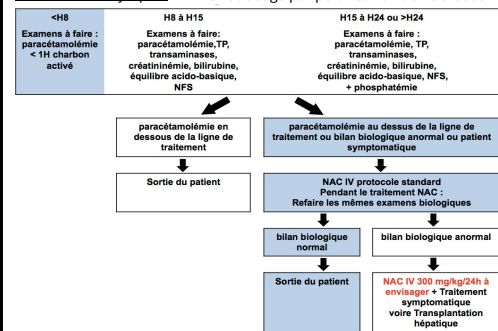
→ En pratique si surdosage : avaler flacon de Fluimucil/Rhinathiol pour ré-augmenter son pool de glutathion, et on l'amène à l'hôpital en urgence.

→ Les effets secondaires de la voie IV sont urticaire, prurit, bronchospasme, angioedème, et hypotension → facilement corrigés par un anti-histaminique.

○ **Traitement symptomatique** : TT de l'IHC par du glucose, et TT de l'IR par du furosemide qui relance la diurèse, et par des électrolytes qui compensent les pertes urinaires.

○ **Transplantation hépatique** : Indiquée en cas d'encéphalopathies et de troubles de la coagulation → efficace si précoce (avant J4, c-à-d le début de la phase III), mais contre indiquée en cas d'éthylisme actif, de sérologie VIH+, d'état septique grave, de pathologie psychiatrique grave et de toxicomanie IV.

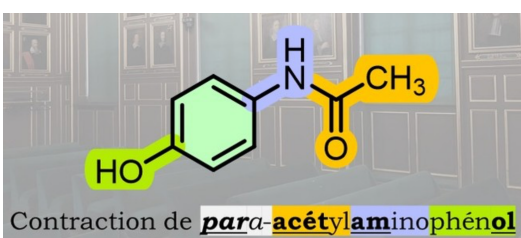
Méthodes analytiques : Immunodosage par polarisation de fluorescence (TDX Abbott) : sensibilité 0,7 mg/mL / CPG/ HPLC/ Spectrophotométrie UV/ 3 méthodes colorimétriques



paracétamol + **ac. nitrique** → nitro 2-acétamino 4-phénol
m alcalin → jaune orangé
→ DO 430 nm

paracétamol + **ac. perchlorique** → amino 4-phénol
+ o-crésol (m alcalin) → indophénol
→ DO 615 nm

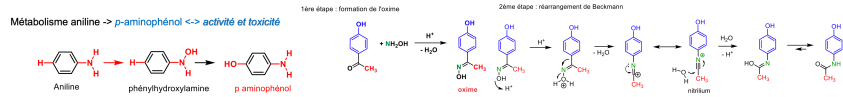
paracétamol + **HCl** → amino 4-phénol
+ ac nitreux + α-naphtol → diazocouplation
→ DO 510 nm



Chimie thérapeutique : propriétés analgésiques et antipyrétiques : Para acétylamino phénol

Anilides : -> **Aniline** : propriétés antipyrétiques mais trop *toxique* <-> amine primaire libre -> acylation de l'azote => Anilide

Diminution de la toxicité tout en conservant l'activité en -> **acylant le groupe amino & éthérifiant l'OH**



Caractères physiques : Cristaux blancs & Assez soluble ds eau et alcool

Caractères chimiques : Soluble dans solution NaOH à froid & Réaction coloré FeCl3 -> bleu-violet

Fonction Amide : Assez facilement hydrolysable par acide à chaud -> *p*-aminophénol

Identification : IR – Pt Fusion

Essai : recherche impuretés apparentées : *CLHP* / Recherche du para aminophénol

Dosage : du *p*-aminophénol (préparé par hydrolyse du paracétamol) par cétimétrie => Diluer dans eau et acide sulfurique => chauffer à reflux => titrer par sulfate de cérium

Emploi : **Analgesique et antipyrétique** efficacité comparable / aspirine MAIS **Pas Anti-inflammatoire** / ++ utilisé par vo 1-2 g/j/ Pas de néphrotoxicité/ *Surdosage massif* -> *hépatotoxicité* nette et induction de cytolyses hépatiques

Effets indésirables : bcp – frqts qu'avec aspirine/ Très peu d'EI à doses thérapeutiques / Réactions allergiques exceptionnelles : éruption, urticaire, fièvre / Peut aggraver un pathologie hépatique pré-existante (CI)

Principal danger : intoxication aigue - Pas de lésions de la muqueuse gastrique – n'interfère pas avec agrégation plaq – ne modifie pas équilibre acido-basique ni excrétion d'acide urique

Mécanisme d'action : pas encore connu MAIS inhibition préférentielle des COX dans le SNC / Peu ou pas d'inhibition des COX *périphériques* / **Pas d'effet AI périphérique** et pas de lésions gastriques

Pas d'inhibition de la formation de thromboxane A2 (pas d'effet anti-agrégant) / métabolites actifs du paracétamol isolé ds SNC : Activateur du récepteur TRVP1 et TRPA1

NEFOPAM (Acupan) Famille des 2,5-benzoxazines

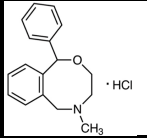
Antalgique puissant à action centrale : TTT symptomatique des douleurs intenses, notamment post-opératoires

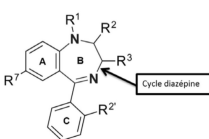
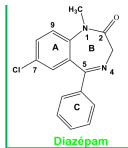
Disponible en **solution injectable IM et IV**

Mécanisme d'action => inhibition de la recapture de la sérotonine, noradrénaline et dopamine

Effets indésirables : sueur, somnolence, nausées, vomissements

Contre-indications : épilepsie, glaucome à angle fermé, hypertrophie bénigne de la prostate, enfant < 15 ans.



Psychotropes																
Substances qui modifient l'A mentale sans préjuger du sens de la modification ; Classificat° Delay et Deniker Anxiolytiques = médicaments contre l'anxiété Antidépresseurs = médicaments contre la dépression Neuroleptiques = médicaments actifs dans les psychoses État psychotique : état délirant/ Modifications radicales du rapport individu / réalité Inconscience de la maladie → Erreurs de jugement/ → Distorsions de la pensée/ → Reconstruction d'un monde irréel Psychose ≠ névrose Psychose : sujet n'a pas conscience de ses troubles et perd contact avec réalité (schizophrénie, paranoïa, troubles bipolaires...) Névrose : sujet conscient des troubles (phobie, obsession,...)	Activité psychique augmentée = stimulant	Activité psychique diminuée = sédatif	Activité psychique augmentée = stimulant	Activité psychique diminuée = sédatif												
	Psychonaaléptiques	Psycholéptiques	Psychonaaléptiques	Psycholéptiques												
	Vigilance	Psychostimulants	Hypnotiques													
	Humeur	Antidépresseurs	Tranquillisants : Anxiolytiques (mineurs), Majeurs (neuroleptiques, antipsychotiques)													
Fonction psychique																
Activité psychique normalisée = Normothymiques (sels de lithium)																
Barbituriques																
Généralités	Mdts déprimeurs de l'activité du SNC : ACIDE BARBITURIQUE => Phénobarbital (+ utilisé) Indications : ttt épilepsie / anesthésie (durée d'action plus courte) Mode d'action : Liaison à un site du Récepteur GABA A/canal chlorure Toxicologie actuelle : Thiopental sodique (sol. Inj) => induit anesthésie av inj autres anesthésiques ou comas médicaux => Dépression du SNC : EEG (=> mort encéphalique), hypotonie musculaire, dépression respiratoire		Intoxications volontaires et suicidaires chez l'adulte / accidentelles chez l'enfant Vente +++ Sur internet... Intox rare mais grave 2 types de barbituriques en fonction de leur durée d'action : 1/ Rapides (sécarbital, pentothal : 1 à 3 heures)/ Intermédiaires (amobarbital : 4 à 6 heures) Tous retirés du marché sauf PENTOTHAL pour médecine humaine (ANESTHESIE) 2/ Lents (Phénobarbital : 8-12h) : Anticonvulsivant (Gardenal) => les + fqt chez épileptiques													
Intox aiguë	1ers symptômes : incoordination, bredouillements, difficultés à penser clairement... + Troubles de la conscience : en fonction de la dose : simple somnolence au COMA PROFOND souvent précédé d'une phase de confusion et d'ébriété/ Coma hypotonique avec dépression respiratoire et cardiovasculaire avec hypotension Hypothermie -> Rhabdomyolyse -> État de choc, défaillance rénale, décès		Intoxication chronique : Utilisation régulière de doses de barbituriques (même thérapeutiques) : TOLERANCE, DEPENDANCE Possibilité SEVRAGE brutal avec mise en danger (même symptôme que sevrage Alcoolique) : agitation, anxiété, hallucinations visuelles crampes abdominales, nausées, vomissements, épuisement, défaillance CV, décès... ou/ symptômes disparaissent avec temps													
Intoxication au phénobarbital	Bonne corrélation entre C° plasma et dose administrée ou prise dans le cadre d'une TS Sevrage : pas d'arrêt brutal pour éviter recrudescence crises convulsives Risque tératogène faible (1er trimestre de grossesse) Syndrome hémorragique chez NN dont mère traitée par PB (ttt vit K1 mère) Inter pharmaco ++ ac INDUCTION ENZYMATIQUE (CYP 450, UGT...) : IA, phénytoïne, Vit D=> Dim. efficacité ciclosporine, corticoïdes.../ Potentialise phénothiazines, BZD, anti H...		Prise en charge médicale Ttt symptomatique : intubation, ventilation, aspiration bronchique régulière adrénergiques si hypotension et remplissage vasculaire si hypotension sévère Ttt épurateur : Lavage gastrique jusqu'à la 12e h / Charbon activé/ Épure/ élimine:: Diurèse alcaline/ Épuration extrarénale si pronostic vital engagé (ex : phénobarbital) Bilan toxicologique Dosage Phénobarbital (Plasma) (immunochimie, automate de chimie) Dépistage barbituriques (Urines) : automates de chimie Dosage Thiopental et barbituriques (Plasma) (méthodes dédiées) : GPG-FID, CPG MS...													
Benzodiazépines																
Anxiété	Anxiété = réaction normale de « défense » : Sentiment de crainte, de mise en alerte/ Symptômes neurovégétatifs : tension musculaire, tremblements/ nausées, douleurs abdominales, troubles du transit/ sueurs, bouffées de chaleur/ oppression thoracique, sensation de boule dans la gorge/ vertiges, troubles du sommeil... Anxiété pathologique = réaction excessive : Sans lien avec un danger/menace réelle/ Comportement désordonné et incontrôlé/ Symptômes neurovégétatifs +++ => Troubles anxieux 21% des 18-65 ans / Femmes jusqu'à 2 fois + affectées / pic entre 25 et 44 ans Différents types de trouble anxieux : Attaque de panique → apparition brutale courte durée (< 2h) / Trouble panique → ≥ 4 attaques de panique en 4 semaines/ Complication la + fréquente (1/3) : agoraphobie/ Trouble Anxieux Généralisé (TAG) → anxiété quasi permanente (≥ 6 mois) + symptômes anxieux non spécifiques (insomnie, céphalées, sursauts, irritabilité...) Différents types de trouble anxieux : Phobies : Phobies spécifiques/ Phobie sociale/ Agoraphobie - TOC – ESPT : délai de latence (trauma -> symptômes/ syndrome de répétition)															
Origine	Pas clairement définie... mais : Facteurs : Génétiques → Rc 5-HT1A ? / Psychologiques/ Développementaux															
PEC thérapeutique	Objectifs : ➤ symptômes des troubles anxieux/ Améliorer le fonctionnement psychologique, social et familial du patient Stratégie thérapeutique : Règles hygiéno-diététiques → traitement de 1ère intention → Psychothérapie → Traitements médicamenteux : Pas systématique															
Généralités	+++ : règles hygiéno-diététiques, A physique, thérapie cognitivo-comportementales => Ensuite privilégie : BZD t1/2 courte/Posologie la + faible possible/ Durée la + courte possible/ programmer arrêt thérapie // Apparentés : (t1/2 courte) : Zolpidem/ Zopiclone// 1ère BZD : Chlordiazépoxyde (mais hygroscopique & instable) Benzo di az epine : 1 cycle aromatique accolé à 1 cycle à 7 insaturé (épane si saturé) contenant deux atomes d'azote / « Azepam » : bicyclique / « Azolam » : tricyclique Activité : anxiolytique/ myorelaxante/ anticonvulsivant/ hypnotique Et amnésiantes Molécules les + actives : hypnotiques à faible dose => hypnotiques / Molécules les – actives = anxiolytique à faible dose => anxiolytique (A hypnotique aussi à dose élevées mais E2 ++) • Cycle diazépine fusionné avec un cycle benzène															
		<table><thead><tr><th>exemples</th><th></th><th>Caractéristiques</th></tr></thead><tbody><tr><td>2 céto-bzd</td><td>Diazépam clonazépam</td><td>Souvent administré comme des pro-drogues Métabolisme actif Demi vie longue</td></tr><tr><td>3-hydroxy-bzd</td><td>Lorazépam oxazépam</td><td>Pas de métabolisme actif Demi vie intermédiaire</td></tr><tr><td>Triazolo-Bzd</td><td>alprazolam</td><td>Hétérocycle supplémentaire en position R1 ou R2 Métabolisme actif Demi vie courte et intermédiaire</td></tr></tbody></table>	exemples		Caractéristiques	2 céto-bzd	Diazépam clonazépam	Souvent administré comme des pro-drogues Métabolisme actif Demi vie longue	3-hydroxy-bzd	Lorazépam oxazépam	Pas de métabolisme actif Demi vie intermédiaire	Triazolo-Bzd	alprazolam	Hétérocycle supplémentaire en position R1 ou R2 Métabolisme actif Demi vie courte et intermédiaire		1,4-benzodiazépines série 5-phényl
exemples		Caractéristiques														
2 céto-bzd	Diazépam clonazépam	Souvent administré comme des pro-drogues Métabolisme actif Demi vie longue														
3-hydroxy-bzd	Lorazépam oxazépam	Pas de métabolisme actif Demi vie intermédiaire														
Triazolo-Bzd	alprazolam	Hétérocycle supplémentaire en position R1 ou R2 Métabolisme actif Demi vie courte et intermédiaire														
Relat° struct - A	- N-oxyde non indispensable pour activité/ remplacement reste amidino (enemethylamino) en amide cyclique ne modifie pas activité/ Structure 3D -> cycle B non plan															
	Modifications au niveau du cycle A : Groupe électroattracteur en C7 -> détermine l'activité prépondérante NO2, F effet hypnotique > Cl effet anxiolytique > Remplacement par thiophène : Thiénodiazépine (Clotiazépam) : +++ anxiolytique Modifications au niveau du cycle B Alkylation N1 accroît l'A → le + fréquent = méthylation (encombrement stérique au delà) Dérivés carbonyles en C2 = 1ère génération (transformation du groupe ène méthylamino du chlordiazépoxyde) Position C3 généralement non substituée, si e cas -> variation métabolisation -Groupe carboxylique salifié (clorazépate) ou estérifié (loflazépate) : décarboxylation rapide ds organisme -> deméthylidiazépam -Groupe OH (oxazépam) augm. polarité -> glycuconjugaison possible -> E rénale + rapide		Modifications au niveau du cycle C Substitution par un halogène en 2' -> augm. activité Clonazépam le + anticonvulsivant Flunitrazépam puissant hypnotique (retiré) Remplacement par un cycle isostère - pyridyl -> anxiolytique > : bromazepam Introduction de cycles supplémentaires => AZOLAM = 2e G : implication d'1 N 1 des 2 atomes d'azote est impliqué Triazolobenzodiazépines R1 = CH3 R2 = H ; Alprazolam, Xanax®, anxiolytique R1 = H R2 = H : estazolam, Nuctalon®, Hypnotique Déplacement des azotes de B 1,5-Benzodiazépines et toujours groupement électroattracteur en C7 -> série du clobazam anxiolytique, antiépileptique													
Propriétés physico chimiques	Poudres cristallines blanches - PF caractéristique/ Très peu solubles ds eau ; +/- sol ds éthanol et solvants organiques Souvent bases faibles -> pb pour administration : chlordiazépoxyde : chlorhydrate/ chlorazépate de potassium/ midazolam sel : imidazolate (imidazole pKa 6,1) UV caractéristique du noyau benzodiazépine/ fluorescence en milieu acide très importante (sauf si NO2)/ Sensibles à la lumière BZD non alkylées en N1 : hydrolysables en milieu acide à 100°C Identification : PF/ UV/ IR /// Essais (en relation avec la synthèse et/ou la stabilité) : CCM, HPLC : Impuretés de préparation/ Produits de dégradation DOSAGE : UV/ Bases faibles (imine en 4) : HClO4 ds Ac2O/ AcOH (potentiométrie)/ Oxazépam et lorazépam : déprotonation en N1 (qd N-H) par l'hydroxyde de tétrabutylammonium N(C4H9)-OH- / Diazotation après hydrolyse (PhNH2)															
Propriétés pharmaco	- Action anxiolytique Molécules chlorés en 7 : Anxiété commune avec manifestations somatiques (tachycardie, tension nerveuse, instabilité, fatigabilité, ...) Anxiété = indication majeure des BDZ : Diazépam, Nordazépam, Oxazépam, Chlorazépate diK, Lofrazépate d'éthyle, Lorazépam A côté, effet désinhibiteur -> tentatives d'autolyse, réactions paradoxales, d'irritabilité et d'agressivité - Action sédative, hypnotique toutes sédatives mais pas toutes hypnotiques : 7-nitro-1,4-BZD : nitrazépam, flunitrazépam/ Triazolo-1,4-BZD : triazolam/ Imidazo-1,4-BZD : loprazolam et midazolam Flunitrazépam : BZD la + active (F en ortho sur Ph en C5 très favorable) (Retiré en 2005) -> Insomnies (Nitrazépam, Loprazolam (pas en France dans cette indication)) -> inducteurs en anesthésie (Midazolam, Flunitrazépam (retiré)) BZD à ½ vie courte et sans métabolisation : Effet amnésiant +++ Action anti-convulsivante : BZD toutes composante anticonvulsivants mais que qq utilisées dans le ttt de l'épilepsie : Clobazam/ Clonazépam/ En asso avec d'autres anti-épileptiques Action myorelaxante : Les + actives : Diazépam, tetrazépam (retiré) : Saturation partielle de Ph en 5 (tetrazepam mais retiré du marché) -> contractures musculaires															
Variat° struct	A : Substituant en C7/ remplacement de A par hétérocycle aromatique B : substitution en 1, 2, 3 et 5 de B/ permutation de la position des N ds B/ introduction d'un cycle supplémentaire (2e génération) /// C : modifications du cycle C															
Mécanisme d'action toxique	Agonistes GABAergiques : Fixation sur Rc BZD sur su α complexe Rc GABA-A (pentamère 5 α, 2 β, 1 γ) du cortex cérébral=>Modulation allostérique = Changt conformationnel renforçant fixation GABA sur su β => Augmente fréquence d'ouverture du canal chlore=> Hyperpolarisation cellulaire => potentiel post synaptique inhibiteur															
PK	A : Biodisponibilité excellente/ Résorption digestive rapide et complète (0,5 à 4h)/ Lente en IM / LIPOPHILE D : Liaison aux prot. Plasmatiques +++/ Vd élevé (> 1 L/kg)/ Passe la BHE – BFP – lait M : Hépatique (CYP3A4, ...) : oxydation et déméthylation puis glucuroconjugaison/ Activité métabolites actifs > activité molécule mère/ Diazépam N1 deméthylé vite ++ / Hydroxylation C3 -> glucuroconjugaison -> élimination urinaire E : Urinaire lente sous forme de dérivés inactifs (métabolites glucuroconjugués) ; T1/2 variables (3 à 70 h) => longue : Éviter chez PA (diazépam) / Courte hypnotique & longue anxiolytique															
CI	Insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil <- effet déprimeur respiratoire des BZD Myasthénie <- effet myorelaxant des BZD Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique → risque encéphalopathie hépatique (confusion, somnolence, troubles du comportement...)															
IM	Alcool → ⚠ risque somnolence → déconseillé/ Opioides → ⚠ sédation, dépression respiratoire → PC Autres déprimeurs SNC → ⚠ dépression centrale (sédation) → PC/ Mdts inhibiteurs de certaines enzymes hépatiques → ⚠ [BZD] plasmatique → risque surdosage → avec prudence															
EI	⚠ Vigilance, somnolence <- effet sédatif des BZD / Ralentissent psychomoteur <- effet sédatif + myorelaxant des BZD → ⚠ coordination motrice, ⚠ temps de réflexe → chutes, accidents															

	Amnésie antérograde (début de ttt) : Réactions paradoxales : agitation, irritabilité, agressivité, hallucinations... → arrêt du ttt/ Tolérance/ Dépendance (physique et psychique) : ➔ avec dose et durée ttt => Prescription de courte durée ➔ BZD hypnotiques ≤ 4 semaines/ BZD anxiolytiques ≤ 12 semaines Dépendance physique ➔ Arrêt brutal du ttt ➔ Phénomène de sevrage et de rebond Sevrage • Symptômes fréquents ➔ insomnie, céphalées, diarrhée, anxiété ++, myalgies, tension musculaire, irritabilité • Symptômes + rares ➔ agitation, épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité (lumière, bruit, contact physique), dépersonnalisation, hallucinations, convulsions Phénomène de rebond : Transitoire/ Réapparition des symptômes de la maladie +++ Modifications de l'humeur, anxiété, troubles du sommeil, nervosité => Arrêt progressif du traitement	
Symptomatologie toxique	INTOXICATION AIGUË Phase initiale : Tbles comportement (agitation, ébriété, ataxie, désinhibition, vertiges) : Amnésie antérograde Seconde phase Dépression SNC : syndrome myorelaxation (hypotonie musculaire, hypothermie, somnolence) COMA (rarement profond sauf si associé à alcool) / Rhabdomyolyse / Dépression respiratoire modérée/ Perturbations hémodynamiques faibles/ Effets paradoxaux : comportements agressifs, désinhibition, obnubilation, amnésie	
	Clinico biologique : Surveillance neurologique de l'état de conscience/ cardiorespiratoire si bradypnée Ttt évacuateur : Décontamination digestive par charbon actif dans l'heure suivant l'ingestion (dose unique de 50g)/ Lavage gastrique non indiqué Ttt symptomatique : Bradypnée : oxygénothérapie/ Intubation/Ventilation assistée possible Hospitalisation en unité de surveillance continue est adaptée : Si patient insuffisante respiratoire/ Personne âgée/ coma/ Polyintoxication : autres psychotropes ?	EFFETS A LONG TERME : Ttt prolongé (4 semaines) TOLERANCE/ DEPENDANCE SYNDROME de SEVRAGE : À l'arrêt brusque ds 15 à 20 % des cas, 3 à 10 j après l'arrêt : Phénomène de rebond : céphalées, nausées, tremblements, agitation jusqu'à convulsions, état confusionnel et distorsions sensorielles
Prise en charge intox	Traitement spécifique Flumazénil : Antagoniste spécifique BDZ aux Rc cérébraux sans activité intrinsèque. Déplace BZD, zopiclone et zolpidem des Rc de façon compétitive imidazo-benzodiazépine : Agit en 30 à 60 secondes après injection IV: dose test puis dose curative 0,3 mg/min et titration à répéter (0,1 mg/min) (sans dépasser 2 mg) EI : Tb digestifs : nausées, vomissements/ angoisse Palpitations si inj trop rapide/ Contre-indications : hypersensibilité Intérêt : garder le patient éveillé pour éviter intubation/ventilation (sujet âgé, insuff respiratoire)	
Dépistage/identification	Concentrations plasmatiques restent peu corrélées au tableau clinique Dépistage « de classe » immunochimique (plasma, urine) : EMIT, FPIA, CEDIA : Sur automate de chimie Immuno-chromatographie (urine) : Dépistage bandelette Screening toxicologique (plasma, urine, liquide gastrique...) : Méthodes chromatographiques (GC ou LC) couplées à de la détection en DBD ou SM + Dosage des BZD et des métabolites	
Hydroxyzine		
Mécanisme d'action : Antagoniste Rc H1 centraux et périphériques => Effets anxiolytique et sédatif / Antagoniste muscarinique => EI atropiniques Pharmacocinétique : Fort métabolisme hépatique ➔ métabolite actif (cétirizine) Indications : Manifestations mineures de l'anxiété/ Prémédication anesthésie générale/ Traitement symptomatique urticaire EI : Somnolence/ Céphalées/ Fatigue/ Effets atropiniques ➔ sécheresse buccale/ Allongement du QT ➔ risque torsade de pointe CI : Glaucome à angle fermé/ Hypertrophie et adénome prostatique ➔ ➔ rétention urinaire/ allongement du QT ➔ risque torsade de pointe/ Déconseillé grossesse (tératogène ; 1er tri)/ allaitement) IM : Mdts allongeant QT et/ou induisant torsades de pointe ➔ ➔ risque arythmie cardiaque ➔ CI/ Alcool ➔ ➔ effet sédatif ➔ déconseillé/ Puissants inhibiteurs CYP3A4/5 ➔ ➔ [hydroxyzine] plasmatique ➔ risque surdosage ➔ PE/ Autres déprimeurs SNC ➔ ➔ dépression centrale ➔ PC/ Substances atropiniques ➔ ➔ EI atropiniques ➔ PC		
Buspirone		
Mécanisme d'action : Agoniste Rc 5-HT1A présynaptique & Agoniste partiel Rc 5-HT1A post-synaptique => Effet anxiolytique/ Pas d'effet sédatif, myorelaxant et anticonvulsivant Pharmacocinétique : Fort métabolisme hépatique (CYP3A4) Indications : Anxiété réactionnelle (troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique...)/ ttt d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (hystérie, hypocondrie, phobie...)/ TAG EI : Troubles gastro-intestinaux : nausées/ Troubles du SNC : excitation, nervosité, vertiges, céphalées, somnolence/ Hypersudation CI : Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère/ Épilepsie/ Déconseillé pendant grossesse et allaitement ➔ innocuité non démontrée IM : IMAO ➔ HTA ➔ déconseillé/ Inhibiteurs CYP3A4 ➔ ➔ [buspirone] plasmatique ➔ ➔ sédation, toxicité ➔ D - PE/ Inducteurs CYP3A4 ➔ ➔ [buspirone] plasmatique ➔ PE/ Mdts sérotoninergiques ➔ risque syndrome 5-HT ➔ PC		
Etifoxine		
Mécanisme d'action : Effet anxiolytique : ➔ Transmission GABAergique : Directe : modulation allostérique + Rc GABA-A/ Indirecte via production neurostéroïdes (= modulateurs allostériques + Rc GABA-A) Indication : Manifestations psychosomatiques de l'anxiété CI : Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère/ Myasthénie/ Déconseillé pendant la grossesse IM : Alcool ➔ ➔ sédation ➔ déconseillé/ Autres déprimeurs SNC ➔ ➔ dépression centrale ➔ PC		
Hypnotiques		
Généralités	Troubles du sommeil ou de l'éveil : 37% des français / 15 à 20% des français ont des insomnies / ++ femmes / 50-60 ans / 7-10% P° sous ttt Insomnie : Insatisfaction concernant la quantité et la qualité du sommeil accompagnée d'un ou plusieurs symptômes : Difficulté à initier le sommeil ➔ insomnie d'endormissement/ Difficulté à maintenir le sommeil ➔ insomnie de maintien/ Réveil matinal précoce ➔ insomnie matinale Détresse importante ou perturbation du fonctionnement diurne : Fatigue ou manque d'énergie/ Somnolence/ Difficultés cognitives/ Perturbat° de l'humeur/ Problème occupationnel ou académique/ Problème interpersonnel ou social	
Classification	Insomnie primaire Insomnie psychophysiologique : La + fréquente ➔ Conditionnement mental et physiologique s'oppose au sommeil Insomnie paradoxale ➔ mauvaise perception du sommeil Insomnie idiopathique : Débute dans l'enfance ➔ perturbation du système veille/sommeil	Insomnie secondaire Pathologie psychologique ou psychiatrique : Etats anxieux ou dépressifs/ tb bipolaire... Pathologie physique : Douleurs/ Troubles digestifs / Difficultés respiratoires (IC ou respiratoire) / Fréquentes envie d'uriner (➔ pb prostate)/ Apnée du sommeil... Médicaments/substances perturbant le sommeil
	Insomnie ponctuelle ou occasionnelle : Symptômes : < 3 nuits/semaines ➔ événement ou comportement perturbant Insomnie transitoire : Symptômes : ≥ 3 nuits/semaines, < 3mois ➔ stress aigu physique ou psychologique Insomnie chronique : Symptômes : ≥ 3 nuits/semaines, ≥ 3mois ➔ anomalies physiques, psychologiques, des médicaments ou des troubles neurophysiologiques du sommeil	
Origine de l'insomnie	Hyperéveil « neurobio » : ➔ Activité SNC et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien => bloque => Endormir + Maintien du sommeil/ ➔ Activité GABAergique corticale -> Maintien de l'éveil Facteurs génétiques : Régulation :Eveil/ Activité cérébrale/ Transition veille/sommeil	
PEC	Objectifs : ➔ inconfort / Prévention : passage à la chronicité, complications personnelles et sociales de l'insomnie, des abus mdt / Identification & ttt causes psychiques et/ou physiques Stratégie thérapeutique : Règles d'hygiène du sommeil/ Corriger toutes les mauvaises habitudes/ Adopter un comportement adapté pour favoriser l'endormissement 1. Règles hygiéno-diététiques + maîtrise des facteurs de risque environnementaux/ 2. Strat en fonction du tyoe insomnie (0 mdt ➔ Hypnotiques ➔ Psy + hypnotiques)	
Apparentés BDZ - Zolpidem - Zopiclone	Mécanisme d'action : Modulation allostérique + du Rc GABA-A mais site ≠ des BZD ➔ Effet principalement sédatif Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire EI / CI / IM : ~ BZD mais moins importants	
Antihistaminiques H1	Mécanisme d'action : Antagoniste Rc H1 centraux ➔ Effet sédatifs/ Antagoniste muscarinique Effet sédatif ➔ Effets indésirables Phénothiazines : Antagonistes Rc D2 et Rc a1 : Doxylamine/ Alimémazine/ Prométhazine Indication : Insomnie occasionnelle ou transitoire EI : Somnolence/ Céphalées/ Fatigue/ Effets atropiniques/ Hypotension orthostatique ➔ Blocage Rc a1/ Troubles moteurs ➔ Blocage Rc D2/ ➔ seuil épileptogène (phénothiazines)/ Agranulocytose (rare ; phénothiazines) ➔ arrêt du traitement/ Syndrome NL malin (alimémazine) ➔ arrêt du traitement CI : Glaucome à angle fermé/ Hypertrophie et adénome prostatique ➔ rétention urinaire/ ATCD agranulocytose (phénothiazines)/ ATCD de syndrome NL malin (alimémazine)/ Maladie de Parkinson ou syndrome parkinsonien ➔ blocage Rc D2 (alimémazine)/ Allaitement (prométhazine) IM : Alcool ➔ ➔ sédation ➔ déconseillé ; Médicaments déprimeurs SNC ➔ ➔ dépression centrale ➔ déconseillé / PC ; Substances atropiniques ➔ ➔ EI atropiniques ➔ PC	
Mélatonine	Mécanisme d'action : Agoniste Rc MT1, MT2 et MT3 =>Facilite le sommeil (MT1 et 2 = Régulation des rythmes circadiens et du sommeil) Indication : Insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus (➔ mélatonine ➔ avec l'âge) EI : Peu fréquents : Somnolence/ Irritabilité/ Céphalées/ Vertiges IM : Fluvoxamine, cimétidine, oestrogénothérapie, quinolones ➔ inhibition métabolisme mélatonine ➔ ➔ [mélatonine] plasmatique Tabac, carbamazépine, rifampicine ➔ ➔ métabolisme mélatonine ➔ ➔ [mélatonine] plasmatique	
Daridorexant	Mécanisme d'action : Antagoniste Rc de l'orexine (OX1R et OX2R) ➔ ➔ état d'éveil Indication : Insomnie chronique/ Somnolence/ Céphalées	Contre-indication : Narcolepsie IM : Puissants inhibiteurs du CYP3A4 ➔ ➔ [daridorexant] plasmatique ➔ CI

Carbamates		
Méprobamate	Propriétés thérapeutiques du Méprobamate : Renforcement transmission GABAergique/ Anxiolytique sédatif, myorelaxant, hypotonique à fortes doses/ Intox polymdts fréquentes Toxicocinétique : A ralentie dans intoxication massive -> Format° bézoards intra gastriques (pic en 1-3h)-> M hépatique (90%) : dérivés OH et glucuronés inactifs ➔ E urinaire (10% inchangée et 80% glucuronés) en 2 ou 3 jours/ Demi vie variable de 6 à 16 h en fonction de la dose	
Tableau clinique	Intoxication aigüe : Conc plasm > 100 mg/L • Dépression SNC : somnolence, coma type barbiturique calme long (24 à 72h) hypotonique, hyporeflexique, hypothermique • EEG avec épisodes de silences électriques (attention diagnostic mort cérébral) • avec mydriase réactive/ 3 PHASES : Coma/réveil/Rechute (bézoards)/ Rares convulsions • Hypovolémie possible par vasoplégie toxique	Conc plasm > 200 mg/L Troubles hémodynamiques graves (Insuffisance circulatoire aigüe, cardiotoxique, choc vasoplégique (hypovolémie) choc cardiogénique (effet inotrope négatif), OAP Intox chronique : Dépendance physique & psychique/ Syndrome sevrage si arrêt brutal
Prise en charge et bilan toxicologique	Ttt évacuateur : Décontamination digestive par charbon actif heure suivant l'ingestion Lavage gastrique à discuter pour fragmenter les conglomérats Ttt antidote : Non Ttt épurateur : peu d'intérêt Bilan toxicologique : Pas de tests immuno/ GPG-FID et MS	Ttt symptomatique Coma : intubation trachéale/ ventilat° assistée (évite hypoxémie-> augmente convulsions) Convulsions : administration BZD Collapsus vasoplégique : remplissage Troubles hémodynamiques : amines sympathomimétiques (dobutamine, adrénaline)
Lithium (Carbonate de Li = Theralite)		
Généralités	Thymo-régulateur , ttt de référence du syndrome bipolaire ou maniaco-dépressif / Compétition avec cations (Ca2+, Mg2+, Na+) dans le SNC => Perturbat° échanges ioniques	
Étiologies d'intox°	1/Prise aigüe chez sujet non traité (apparition retardée des symptômes)- 2/ Surdosage chez patient traité (le + grave, effets toxiques majorés par AINS, diurétiques, déshydratation,	

	déplétion sodée)- 3/ Intox aigue chez patient tt chronique mt (apparition retardée des symptômes majorés)
PK	Si tt court : pas ou peu de liaison aux PP, élimination rénale sous forme inchangée -> compétition avec Na ⁺ lors de la réabsorption : toxicité si déplétion sodée Passage lent dans le cerveau / A 100% VO/ D : Vd faible/ Demie vie : 16-30h/ augmentée en cas de TTT au long court
Clinique de l'intox aigue	Tb dig (si surdosage : diarrgée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie) Signes neuro (tous les cas ; +/- retardés) : tb consciences, tbs tonus, mouvements anormaux, tb équilibre Signes rénaux (dans tous les cas) : polyurie par diabète insipide/ IRAF sur nécrose tubulaire aigue puis IRAO/ réversibilité peut être incomplète Signes cardiovasculaires (dans tous les cas mais peu fréquents) : allongements du QT, arythmies, Choc Score de Hansen et Amdisen (0 : asympo/ 3 : choc/coma...)
PEC clinique	CONDITIONNEMENT : Hospitalisé ^o urgence en réa / Voie IV/ Scope (fréquence cardiaque, ECG, fréquence respi , TA, pO2, T°..)/ Intubat ^o trachéale (libé VAS) et ventilat ^o assistée (cas coma ++)/ Hypovolémie : remplissage vasculaire modéré/ Surveillance rapprochée : gaz du sang, glycémie.... 1/ Ttt symptomatique : Réhydratation (Glucose et NaCl)/ Si convulsions : benzodiazépines/ Alcalinisation par bicarbonate (acidose métabolique)/ Si hypokaliémie : KCl 2/ Pas d'antidote (ou substance modifiant la PD)/ 3/ : TTT évacuateur : aucun intérêt Augmentation E : Diurèse saline forcée -> Adm Na ⁺ polystyrène sulfonate -> TTT EPURATEUR (hémodialyse +++ séance de 6h) +++ si lithémie > 4meq/L/ répéter si signes neuro
Biologie intox aigüe	R(créatinine, urée plasmatique)/ déshydratation/ hypernatrémie/ recherche de diabète insipide (diagnostic différentiel)/ NFS : hyperleucocytose, leucopénie/ hypercalcémie
dosage de la lithémie	Pas de corrélation entre lithémie et gravité clinique/ Marge thérapeutique étroite : 0,5 à 0,8 meq/L pour Li et 0,8 à 1,2 meq/L en LP Peut-être élevée sans signe clinique/ lithémie précoce basse est faussement rassurante / Ne pas doser sur tube héparinate de LI / Dosage Li intra-érythrocytaire sans intérêt !! Plusieurs méthodes de dosage : SAA – flamme/ ICPMS (screening)/ potentiométrie (électrode spécifique)/ spectrophotométrie (automate de chimie)

Toxicité des salicylés		
<chem>OC(=O)c1ccccc1</chem><chem>OC(=O)OC</chem> acide acétylsalicylique (AAS) acide salicylique (AS)		
Utilisation de l'acide acétylsalicylique (AAS) (d'aspirine) et de l'acide salicylique (AS) : dans des crèmes et pommades (acné ++), dérivés topiques à l'extrait de feuille de saule		
Mécanisme d'action pharmaco	Inhibe les COX => inhibe la synthèse des prostaglandines (=> effets indésirables) : ➔ A doses thérapeutiques, effet ulcérogène par inhibition des prostaglandines (car effet cytoprotecteur) au niveau digestif. Ci Femme enceinte : risque de mort du fœtus en 1 dose car les prostaglandines permettent de maintenir ouvert le canal artériel (=> respiration du fœtus). Rsque est majoré lors des 2ème et 3ème trimestres. ➔ En cas de surdosage, toxicité bulbaire .	acide arachidonique COX1COX2 AINS classiquesInhibitionAINS de la classe des CoxibsInhibition PROSTAGLANDINES THROMBOXANE aggrégation des plaquettes sanguines protection de l'estomac vaisseaux inflammation/douleur
Et		
Indications	Salicylés : analgésiques antipyrétiques non-morphiniques + propriétés AI, anti-aggrégant plaquettaire selon la posologie . En cas de surdosage, les salicylés perturbent l'équilibre acido-basique en agissant sur le bulbe : - Bicarbonates = réserve alcaline régis par la loi d'Henderson-Hasselbach => régulation rénale, hépatique et pulmonaire du pH en fonction des taux de CO2 et bicarbonates. - Salicylés : toxiques bulbaire => troubles de régulation respiratoires + troubles régulation rénale et hépatique (Résultat de cette perturbation de l'équilibre acido-basique => formation d'un trou anionique d'environ 20 mEq (valeur normale = 16 mEq), augmentation = excès d'acide exogène ou endogène. Peu de substances donnent un trou anionique de 16 mEq : salicylés, biguanides, certains alcools type éthylène glycol ou méthanol => oriente sur le type de toxique => bons tests complémentaires pour effectuer les diagnostics différentiels.	

III/ Toxico-cinétique	
Absorption	VO principalement (voies rectales et cutanées possibles) : - AS et AAS = acides faibles rapidement absorbés => pic plasmatique rapide (30 minutes) ; AAS est très vite hydrolysée en AS par les estérases digestives (le dosage doit donc être réalisé très rapidement) - Absorption d'une forte dose d'AAS ralentit vidange gastrique et augmente la durée de résorption => retarde le pic plasmatique à 12H . - Formes retard (à délitement entérique) ont une absorption + lente et ont un pic plasmatique retardé aussi, à 6H .
Distribution	Dans le sang, liaison des salicylés aux protéines plasmatiques dépend de salicylémie : Pour 100/200 mg/L => liaison de 80-95%, si + de 400 mg/L => 50% ➔ Augmentation de la forme libre lors des surdosages Salicylés se fixent préférentiellement aux tissus richement vascularisés (foie, reins, cœur, cerveau, et poumons) ; Surdosage => ces tissus sont saturés => hausse importante des taux sanguins @ dose 50 mg/kg @ [sang] 300%). Passent quasi toutes les barrières : Passage de la barrière placentaire , lait maternel (=> risque mortel pour bébé), BHE (=> tox bulbaire => El) t 1/2 vie plasmatique pour les doses thérapeutiques = 2 à 4,5H => fortement augmentée en cas de surdosage (jusqu'à 36H !!)
Métabolisme HEPATIQUE	Forme toxique = l'acide salicylique (par hydrolyse de l'aspirine) => stimulation bulbaire. Petites doses : glucurono-conjugaison ou conjugaison avec glycine ou oxydation. Si poso trop importante => saturation des systèmes, accumulation d'acide salicylique et stimulation du centre pulmonaire, avec une action en particulier au niveau des poumons. NB : Réaction de conjugaison avec la glycine est à l'origine de nouvelles stratégies thérapeutiques où on donne de la glycine sous forme de glycocole au patient -> favorise stimulation de cette voie de détox.
Élimination RENALE	Par filtration et réabsorption tubulaire et varie en fonction du pH : Importante si pH > 6 (forme ionisée est non réabsorbable par les tubules) => diurèse alcaline intéressante pour augmenter l'élimination du produit.

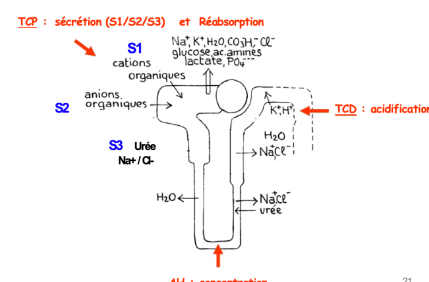
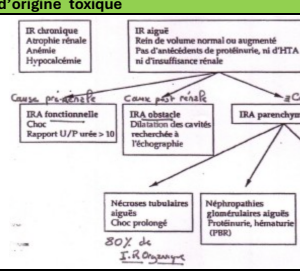
IV/ Mécanisme d'action toxique	
Stimulation du centre respiratoire	Surdosage toxique pour l'appareil respiratoire car de façon directe et indirecte => hyperpnée (épuisante, +++ enfant (musculature peut pas de tenir) + -> augmentation de l'élimination de CO2 => alcalose respiratoire (pCO2) + tachycardie . => Compensation d'abord rénale (excrétion HCO3-, rétention H+ ➔ Trou anionique ++) puis hépatique (-> troubles associés rénaux et hépatiques) => acidose métabolique .
Effets métaboliques	Découplage de la phosphorylation oxydative => diminution de l'ATP => pour compenser : augmentation glycolyse mais produit que 2 ATP + différentes acides (acides lactiques et pyruviques) => aggravent l'acidose. Si compensation est insuffisante, il y'a : Augmentation du métabolisme lipidique avec acidocetose => Baisse de l'activité des déshydrogénases du cycle de Krebs + augmentation des acides alpha-cétoglutariques et oxaloacétiques => Diminution du métabolisme des AA => augmentation des AA. ⇨ 2 ^{ème} PHASE : l' acidose métabolique (pb chez l'enfant : phase respiratoire de courte durée => passe très rapidement en acidose métabolique).
Effets respiratoires (POUMON) Stimulation du centre de la respiration Hyperventilation ↓ PCO2 Alcalose respiratoire excrétion HCO3- rétention H+ Regulation RENALE Effets métaboliques (FOIE) Découplage de la phosphorylation oxydative ↓ ATP glycolyse Accumulations d'acides organiques acides lactique, pyruvique acides α-cétoglutarique, oxaloacétique corps cétoniques (lipolyse) Acidose métabolique MÉCANISME D'ACTION TOXIQUE DES SALICYLÉS 1- Stimulation du centre respiratoire Directe : [AS] toxique Indirecte : AS => métabolisme cellulaire Hyperventilation ↑ consommation O2 ↑ production CO2 + hyperthermie ↑ élimination CO2 ↓ pCO2 ↑ [H2CO3] ALCALOSE RESPIRATOIRE ↑ excrétion HCO3- ↑ rétention H+ TA élevé 2- Effets métaboliques Découplage phosphorylation oxydative ↓ demande glucides périphériques ↓ métabolisme lipidique ↓ corps cétoniques ↑ glycolyse ↑ ac. lactique ↑ ac. pyruvique ↑ ac. α-cétoglutarique ↑ ac. oxaloacétique ACIDOCETOSE ↑ métabolisme AA ↑ AA ACIDOSE MÉTABOLIQUE avec TA ÉLEVÉ	
En conclusion, 3 organes sont impliqués dans la toxicité des salicylés : Le POUMON, le FOIE, et le REIN ! - PHASE 1 : Stimulation du centre respiratoire => Action au niveau du poumon ➔ Alcalose respiratoire - PHASE 2 : Production de ≠ acides au niveau du foie ➔ Acidose métabolique - PHASE 3 : Tous les systèmes sont perturbés ➔ Décompensation totale ➔ Acidose mixte ➔ DC !!	
Autres effets	Déshydratation globale : intra ET extracellulaire car pertes digestives, respiratoires, cutanées \$ Hypoglycémie : Car ↓ glycogène hépatique (surtout enfant) Hypokaliémie : Car fuites urinaires K+ Antiaggrégant plaquettaire : Car ↓ synthèse prothrombine Atteinte muqueuse digestive (même à faible dose) : Irritation par les ions salicylés, ↑ de la sécrétion acide (par inhibition de la synthèse de prostaglandine) ➔ Gastrites hémorragiques constantes, précoces et favorisées par l'effet anti-aggrégant plaquettaire.

V/ Symptomatologie

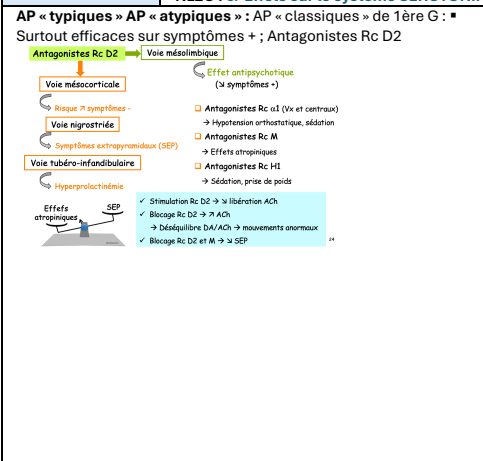
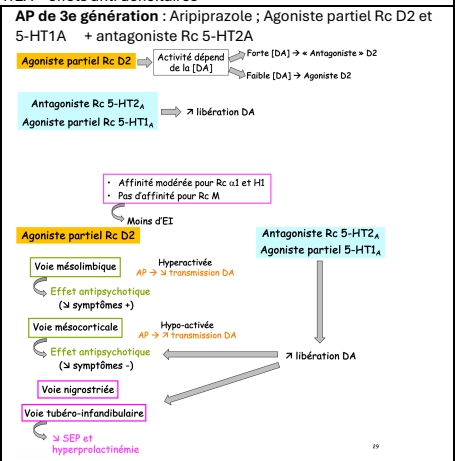
toxicité [mg/l] 450 ! toxicité symptomatique dès 250 mg/l chez les enfants légère - Céphalées, bourdonnements d'oreilles, hypoacousie - Troubles digestifs : nausées, vomissements, gastrite - Hyperpnée légère 650 modérée - Hyperpnée marquée - Hyperthermie - Sueurs, déshydratation - Léthargie 900 sévère - Coma - Convulsions - Cyanose - Cédème pulmonaire - Dépression respiratoire - Collapsus cardiovasculaire 1200 léthale Alcalose respiratoire Acidose métabolique Hyperlactatémie ↑ trou anionique Hyperglycémie Cétonurie Aminoacidurie	intoxication aiguë Principaux symptômes : Symptôme majeur : hyperventilation = Augmentation fréquence et volume courant pendant l'alcalose, incontrôlable (même si le sujet est conscient) et qui disparaît lors de l'acidose. Lorsque l'hyperventilation disparaît : N, V, épigastalgies hématomateuses hyperthermie, déshydratation globale, prothrombine, insuffisance rénale => signes cliniques fonction de la concentration en salicylés (au départ bourdonnements, céphalées, etc. puis au fur et à mesure sueurs, hyperpnée etc.). Diagramme de Donne : indique la gravité en fonction de la concentration ; - utilisé car signe clinique & signe biologique => trou anionique => CONFIRME le diagnostic. Deux formes selon l'âge : Adulte : Conscience conservée + longtemps car résistance muscles respiratoires => encéphalopathie (PAS coma) + manifs sensorielles intenses (céphalées, vertiges, hypoacousies, acouphènes) Enfant : conscience est rapidement altérée, phase alcalose qui passe souvent inaperçue + déshydratation intense. Aboutit généralement à des convulsions puis au coma Diagnostic différentiel : Signes biologiques (acidocétose) et les signes cliniques (coma, hyperpnée) => Evoquer acidose diabétique => rechercher les salicylés pour diagnostic différentiel. Pronostic : Dépend de l'âge, du taux plasmatique et des signes de gravité Pronostic mauvais pour un enfant de moins de 4 ans avec plus de 250 mg/kg Intoxication létale si taux plasmatique > 1200 mg/L à H6 Signes de gravité => mauvais pronostic : Troubles de conscience, convulsions + intensité de l'acidose métabolique Intoxication chronique : Troubles rénaux : NTIC par abus d'analgésique, syndrome de Fanconi et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) Troubles hépatiques (cas extrêmes MAIS foie pas la cible majeure) Troubles digestifs (ulcération de la muq. Gastrique) Chez l'enfant : Déshydratation, acidose, convulsions. Syndrome de REYE Atteinte cérébrale et hépatique grave de l'enfant (essentiellement) => Aspirine à dose thérapeutique, contexte de virose, et on ne sait pas pourquoi il développe syndrome de Reye. Symptômes caractéristiques : En 48H => encéphalopathie avec vomissements, délire, coma et mydriase ; Enfant sous aspirine avec troubles comportementaux, troubles de la conscience et vomissements => consulter médecin. C'est pourquoi en France on ne doit pas donner pas d'aspirine à un enfant avec une maladie virale sans avis médical.
--	---

VII/ Traitement / Prise en charge des intoxications	
Recherche et dosage des salicylates (urines, lavage gastrique, sang) : Réactif de Trinder => colo violette contact salicylés (réaction colorimétrique), techniques d'immunodosage utilisées en urgence tt évacuateur : Lavage gastrique même tardif (ralentissement de la vidange gastrique) + charbon activé en complément à 1g/ kg puis 0,5 g/KG toutes les 4H. Administration d'1 dose unique de charbon activé ne doit pas être réalisée de façon systématique après une intoxication aiguë par voie orale et doit être discutée dans une perspective risque-bénéfice. L'indication de l'administration de charbon activé doit tenir compte de la protection des voies aériennes.Administration de doses multiples de charbon activé peut être envisagée lorsque le patient a ingéré des formes LP ou carbamazépine, dapsone, digitoxine, phénobarbital, quinine ou théophylline susceptibles d'engager le pronostic vital. tt épurateur : Diurèse alcaline (adm bicarbonates) : seule diurèse fonctionne car structure de l'aspirine :acide faible, soit épurateur rénale ou extra-rénale (saignée, dialyse péritonéale ou hémodialyse) tt symptomatique : Correction de l'acidose (bicarbonates) + Réhydratation, rééquilibration électrolytique + Ventilation assistée selon les troubles respiratoires Il n'existe pas de réel antidote pour l'intoxication aux salicylés : Intérêt de la glycine qui permet d'augmenter les métabolites non toxiques.	
VII/ Toxicologie analytique	
Détection urinaire : directe par bandelettes (phenistix), ou avec FeCl3 (coloration violette si salicylémie > 200 mg/L)	
Dosage dans le sérum ou les urines : méthode colorimétrique de Trinder, polarisation de fluorescence, HPLC, CPG	
VIII/ Effets indésirables fœtaux et néonatauxdes AINS et notamment de l'Aspirine	
AINS et Salicylés inhibent les Prostaglandines or les PG permettent l'ouverture du canal artériel in Utero → Mort fœtale in utero, mort néonatale ou possibles atteintes irréversibles (insuffisance rénale chez le nouveau-né et insuffisance cardiaque droite avec hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né.	

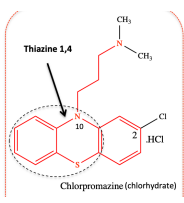
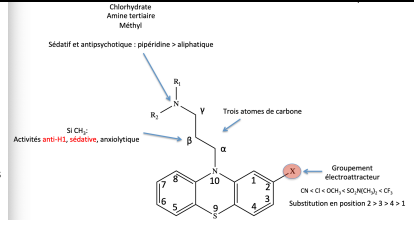
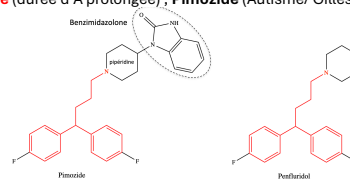
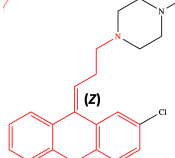
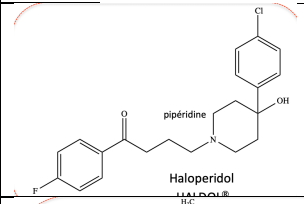
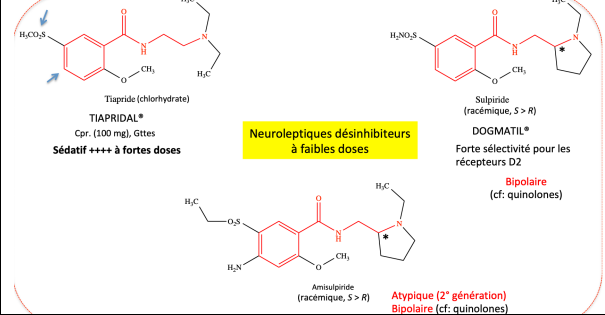
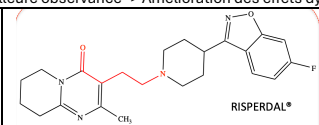
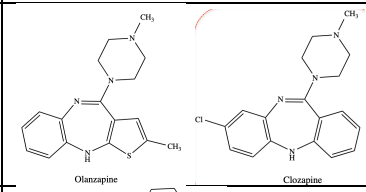
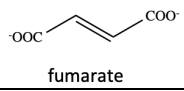
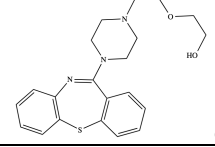
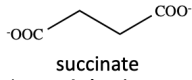
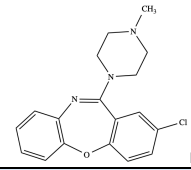
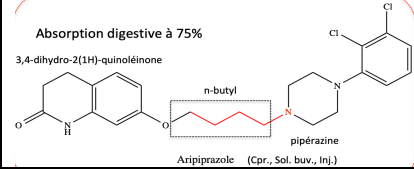
CHIMIE ORGANIQUE	
Physiques : Cristaux blancs - comprimés ss excipient / Peu soluble ds eau - soluble ds alcool éther et chloroforme Chimiques : Très grande facilité d'hydrolyse en acide salicylique (> / esters usuels) /Rapide en solution aqueuse même en milieu neutre (pH 4 à 8) : catalyse intramoléculaire Identification : IR / Caractérisation acide salicylique après hydrolyse NaOH diluée puis acidification par H2SO4 -> précipité -> T fusion Essai : Substances apparentées (phénol) CLHP / Dosage / Salification et saponification par NaOH en excès Titrage excès par HCl : 1g d'acide acétylsalicylique (5,55 mmoles) dans 10 mL d'éthanol à 96% + 50,0 mL d'hydroxyde de sodium 0,5 M (25 mmoles)Titrer par l'acide chlorhydrique 0,5 M+ solution de phénolphaléine Propriétés pharmacologiques 1/ effet analgésique : dû au dérivé acylé et acide salicylique 1-2,5 g/j ; 2/ effet antipyrétique : marqué mêmes doses 3/ effet AI : à doses + élevées (3, 4 ou 5 g/j) = doses proches des doses toxiques. Effet + net sur phénomènes précoces de l'inflammation 4/ effet sur hémostasie à faibles doses (dès 150 mg/j)Diminution de l'agrégation plaq -> allongement du tps de saignement Pharmacocinétique : Absorption Complète et rapide vo : Facteur limitant : dissolution du cp -> formes hydrosolubles +++ résorbées/ A ++ ds intestin grêle / Hydrolyse partielle en AS (métabolite aussi actif) pdt passage paroi intestinale Indications thérapeutiques 1/ analgésiques – antipyrétiques (2-3 g/j) : Vo céphalées, états fébriles, grippe, .../ V parentérale action + rapide et + intense douleurs importantes/ F hydrosol acétylsalicylate de lysine 2/ AI vo doses + fortes (> 2-3 g/j) : Rhumatismes chroniques (efficacité =/ AS de Na mais mieux toléré) 3/ Anti-agrégant plaq (75-300 mg/j) : prévention des accidents thrombo-emboliques (séquelles d'infarctus du myocarde, pathologie ischémique cérébrale) Effets indésirables 1/ troubles gastro-intestinaux : fréqts (dose)/ action locale : érosion de épithélium gastrique et action systémique par diminution synthèse des PG (PGE2) (rôle cytoprotecteur et inhibent la sécrétion gastrique) • comprimés simples les + impliqués : micro-cristaux à action érosive se déposant sur les replis de la muqueuse -> les formes solubles ou à délitement entérique : effet bcp – marqué 2/ Troubles anaphylactiques : Chez sujets prédisposés – indépendants de la dose 3/ troubles neuro-sensoriels : doses un peu > / doses AI -> céphalées, bourdonnements d'oreille (acouphènes), vertige 4/ Syndrome de Reye : atteinte neurologique et hépatique chez nourrissons et enfants < 12 ans/ Très rares mais graves - + fréqts ds pays anglo-saxons/ Symptômes : hépatomégalie, encéphalopathie -> mort Formes d'administration 1/ formes à LP : comprimés gastro-résistants (enrobage attaqué que dans intestin) -> Rhumatologie -> salicylémie efficace maintenue 2/ formes hydrosolubles et tamponnées -> + vit d'absorption/ tamponné par de la glycine et additionnée de bicarbonate pour solubiliser / Acétylsalicylate de DL-lysine (lysine = tampon et solubilisant) -> Hydrosoluble -> IM ou IV/ effet analgésique important quasi-immédiat et néanmoins prolongé Interactions médicamenteuses : caractère acide -> affinité +++ pour PP -> déplacement autres mdt: Anticoagulants antivitK, sulfamides hypoglycémiant/ Antiagrégants plaquettaires : AINS, ... CI : Ulcères gastro-duodénaux/ Hypersensibilité antérieure aux salicylés/ Maladies hémorragiques/ Pas d'effet tératogène mais prolonge gestation de 1 semaine et augmente ladurée du travail	
Cascade arachidonique : COX et peroxydase Eicosanoïdes (grec ancien eikoon / eikosi « vingt ») = dérivés d'oxydation d'acides gras polyinsaturés à 20 C comme acide arachidonique PGH SYNTHASE = COX acide arachidonique cyclo-oxygénase PGG₂ peroxydase PGH₂ PGD₂ PGF_{2α} Prostaglandines Thromboxane Prostacycline	Phospholipides membranaires Phospholipases A2 Acide arachidonique Cytokines pro-inflamm. F.C. Blocage induction COX-2 corticoïdes, antisens, salicylés COX-1 constitutive COX-2 inducible AINS INH COX-2 eicosanoïdes (estomac, intestin, rein, plaquettes) eicosanoïdes (sites inflammatoires, macrophages, synoviocytes,...) Effet antithrombotique Effets indésirables Effets anti-inflammatoires Effets antalgique et antipyrétique

Néphrotoxicité		Flux sanguin Rénal : 20 % du débit cardiaque MAIS rein seulement 0,4 % du corps → barrière de taille / molécules PM > 70 kD / → barrière de charge/ anion Principales fonctions : Excrétions/ Homéostasie/ détoxification / endocrine Fonctions tubulaires : sécrétion active et réabsorption	
Néphrotoxicité = ensemble des altérations fonctionnelles ou structurales rénales, induites directement ou indirectement par les xénobiotiques ou leurs métabolites, quelle que soit la voie de pénétration Premiers signes de néphrotoxicité : Atteintes des fonctions excrétrices : Augmentation Urée / créatinine sanguine => mesure rapide mais non précoce => augmente que si + de 50% des néphrons altérés Abas bruit => Douleur intense/ Sans signe biologique => Colique néphrétique : TT peut nécessiter morphiniques Principales causes : 20 % - toxiques (le + svt médicaments) / 30 % - microorganismes, maladies (diabète ...), héréditaires (polykystose ...)/ 50 % - inconnue (toxique iatrogène, professionnel, environnemental ?) Identification des causes : IRA : imputation toxique aisée / IRC : imputation toxique difficile car : - compensation rénale : altérations fonctionnelles / ↑ filtration glomérulaire ; altérations structurales / hypertrophie - évolution lente : → années ... parfois après arrêt exposition - pas de signe anatomo-clinique spécifique des toxiques ⇒ compensation efficace → atteinte significative non-détectable/⇒ compensation débordée → atteinte d'emblée gravissime, étiologie ? Rein : cavité abdominale (région arrière supérieure)/ rouge foncé/ petits (≈ 150 g chez l'adulte) Glomérules : fin réseau de capillaires sanguins englobés dans la capsule de Bowmann alimentés par 1 artériole afférente et drainé par 1 artériole efférente tous dans le cortex rénal Endocrine : synthèse de rénine / prostaglandines rénales (PGI2, PGE2)/ érythropoïétine/ 1,25-dihydroxy vitamine D3		 TCP : sécrétion (S1/S2/S3) et Réabsorption TCD : acidification AH : concentration	
Exploration de la fonction rénale			
Test dépistage	Protéines urinaires totales : protéinurie / bandelettes urinaires ; Pas de détection précoce d'IR => après atteinte néphrotique / mise en œuvre aisée mais seuil de détection élevée		
Filtration glomérulaire	Exploration urinaire Protéinurie de haut poids moléculaire (≥ 70kD) : albumine, transferrine, igG Electrophorèse : « classique » RIA, IEA « sensibles » ⇒ détection précoce IR / dosage microalbuminurie Microalbuminurie : albuminurie non mesurable par les méthodes « anciennes » N : < 20 mg/24h (10 mg/l)/ atteinte glomérulaire précoce : > 30mg/24h Test de dépistage : surveillance diabète Hématurie : caractéristique atteinte glomérulaire (si pas infection urinaire) ; diagnostic / bandelette - confirmation / microscopie (cylindres d'hématies) inconvenient : pas de détection précoce	Exploration sanguine Créatininémie : N adulte : 50-120 M / ↑ si atteinte glomérulaire Exploration dynamique Clairance glomérulaire : (Cl : volume de plasma épuré de la substance par unité de temps) Substances : exclusivement filtrées / glomérule exogènes (à perfuser ⇒ peu utilisées) : inuline, mannitol, thiosulfate endogènes : créatinine (la + utilisée) : N : 126 ± 20 ml/min / atteinte glomérulaire ⇒ ↓ Cl créatinine : < 90 ml/min → IR/ < 30 ml/min → signes cliniques	
	Fonctions tubulaires	Explorations urinaires Protéinurie de bas poids moléculaire (< 70kD) : N : réabsorbées à 99% / TCP atteinte tubulaire → ↑ forte et précoce dans urines (↑ faible prot urinaires totales : max 300 mg/l) Protéines dosées : protéine transporteuse du rétinol (RBP retinol binding protein- 21kD) α1-microglobuline (33 kD), β2-microglobuline (12 kD - peu utilisée car dégradation rapide) Intérêt : détection précoce de lésions minimes du tubule rénal Enzymurie : Atteinte tubulaire ⇒ ↑ excrétion urinaire enzymes cellules tubulaires Enzymes habituellement dosées : enzymes différentes selon localisation lésion Bordure en brosse : phosphatase alcaline (PAL), leucine aminopeptidase , (γ-GT) Lysosomes : β-N-acétyl-glucosaminidase (NAG) Cytosol : lactate déshydrogénase (LDH), β-D-glucosidase Mitochondries : glutamate déshydrogénase Intérêt : détection précoce de lésions du tubule rénal	Exploration sanguine Ionogramme sanguin :Atteinte tubulaire ⇒ ↓ électrolytes (car éliminés / urines) : Na+, K+, Cl-, HCO3-, Ca2+, PO43- Exploration dynamique Clairance tubulaire : Substances : exclusivement sécrétées /tubule ; acide p-aminohippurique (PAH - anion organique) : atteinte tube contourné proximal ⇒ ↓ CIPAH
Susceptibilité rénale aux toxiques			
Facteurs de vulnérabilité	Consommation énergétique importante : si défaut irrigation => ↓ d'apports => dysfonctionnement Flux sanguin rénal important (1800L/j) : reins très exposés aux xénobiotiques présents dans le sang Concentration des toxiques @donne niveau de toxicité Activité métabolique importante peut provoquer l'apparition de métabolites toxiques		
Facteurs de prédisposit*	= IR préexistantes => âge > 60 ans ; pathologies (diabète, hypotension, athérosclérose, goutte, myélome...) => personnes à risque => directement adapter les posologies sans nécessité du bilan biologique (car à partir du moment où créatinine et urée dépassent les valeurs seuils @ 50% du néphron est endommagé) Equilibre de molécules actives : rénine/angiotensine => vasoconstriction ; prostaglandines / vasodil* et oxygénation		
Mécanisme de néphrotoxicité			
Espèces chimiques	= toxiques ultimes . Composés parents : métaux lourds (Cadmium, Hg, Pt, Pb) Métabolites : éthylène glycol -> acide oxalique; paracétamol -> N-acétyl-p-benzoquinoneimine. CCl4 -> CCl3 OO (radical trichlorométhylperoxy) => métabolites passent par le rein et attaquent le rein / Espèces réactives à l'oxygène : paraquat -> O2		
Toxicité directe	Toxicité du xénobiotique : IR dose-dépendante / Mécanismes : peroxydat* lipidique, atteinte mitochondriale et lysosomiale, perturbat* de l'homéostasie calcique... Toxicité immuno-allergique : vulnérabilité de l'hôte = > IR non dose-dépendante (imprévisible) par signes d' hypersensibilité fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie.		
Tox indirecte	↓ irrigation rénale => ↓ apports		
Néphropathies (NP) d'origine toxique			
NP d'origine toxique	IR fonctionnelles (choc) IR structurelles : néphropathies glomérulaires, tubulaires, interstitielles, vasculaires et cancers du rein.		
Insuffisance rénale fonctionnelle	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) : Clinique : rapidement: ↑ urée & créatinine / sang (rétention azotée) ; oligurie sans protéinurie / réversibilité : 2-3 j après arrêt ttt ; Facteurs favorisants : IR chronique, IC, âge avancé, associations diurétiques, IEC ... Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : Clinique : idem / AINS/ Facteurs favorisants : IR chronique, IC, lésions artérielles association AINS (cause la + fréquente d'IRA...) Produits de contraste iodés (PCI) : 2ème cause d'IRA (13%) ; Clinique : IRA sévère (50% des cas) ; mauvais pronostic (40% décès / diagnostic tardif) ; Traitement : EER Epuration Extra Renale = glomérulonéphrites . Toxicité direct cause d'IRA (13%) ; Clinique : IRA sévère (50% des cas) ; mauvais pronostic (40% décès / diagnostic tardif) ; Traitement : EER Epuration Extra Renale = glomérulonéphrites . Toxicité immunoallergique est + fréquente et non dose-dpt 3 types de toxicité immunoallergique :		
NP glomérulaires toxiques	Mécanisme d'action		
	Glomérulonéphrite par Ac anti-mb basale (GAAMB)	Ac anti-collagène type IV (uniformément réparti / MB glomérulaire) ⇒ dépôt linéaire Ac / MBG ⇒ complexes immuns ⇒ nécrose glomérulaire	Clinique Rapidem: IR avec protéinurie, hématurie Ttt : en urgence : corticothérapie + immunosup
	Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)	Auto-Ac ⇒ complexes immuns circulants ⇒ dépôts granuleux / face extérieure MBG ⇒ perte sélectivité filtration glomérulaire ⇒ hyperperméabilité	Lentement (plusieurs mois) : IR + syndrome néphrotique (80%)/ hématurie (50%) Réversibilité : en qqs mois après arrêt traitement ⇒ 50% rémission totale
	Glomérulonéphrite à lésions minimes	Mal connu – ni dépôt d'AC, ni lésion	Lent (pls mois): syndrome néphrotique + IR + oedèmes Ttt : corticothérapie +/- immunosup => 80% rémission
NP tubulaires Toxiques	Mécanisme : toxicité cellulaire directe Toxiques : médicaments (1-ATB ++ aminosides ; 2-AINS ; 3- PCI ; 4-anticancérx), métx lourds, solvts chlorés, éthylène glycol Clinique : IR sans réaction générale (ni oedème, ni hématurie) + oligurie voire anurie/ Ttt : dialyse si IR persiste -> pronostic svt favorable Méca toxique aminosides : si forte dose ou répétée => accumulat* car interact* charge + des NH2 des aminosides/phospholipides anioniques => pénétrat* accrue dans cellules du TCP => accumulat* ds lysosomes avec inhibi* P.Lipase -> phospholipidose => destruct* lysosomes => lib* protéases => nécrose tubulaire => importance du suivi thérapeutique . L'effet néphrotoxique dépend du nb de NH2 sur l'aminoside. Test PAH (acide para-aminohypurique) : cet acide va servir à juger l'altérat* possible de la fct* rénale. Il va rentrer et sortir du rein donc c'est un bon indicateur pour évaluer la sécrétion tubulaire. Ex : céphaloridine (céphalosporine) altère les néphrons par perturbat* des systèmes de transport actif -> utilisation du PAH. Toxicité du Cadmium (métal lourd) : retrouvé dans bcp de systèmes électroniques. Il est lié physiologiquement à une métallothioléine (protéine de transport) @ pas de toxicité. Forme libre du Cd -> toxicité rénale si > valeur seuil. Toxicité de l'éthylène glycol : principal métabolite = acide oxalique , qui au contact du calcium -> oxalate de calcium -> cristallisation et formation de cailloux. Csq : trou anionique, acidose métabolique (car format* acides glycolique et glyoxylique) + douleur très violente à cause de la colique néphrétique		

Pharmacocinétique- Personne âgée		
Absorption	Absorption orale : • ↑ pH gastrique → possible absorption des médicaments « acides faibles » : Ex.AINS, acide valproïque, sulfamidés, céfuroxime axétil, acénocoumarol → possible absorption des médicaments « bases faibles » : Ex. allopurinol, amiodarone, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques • ↓ vidange gastrique, motilité intestinale, surface de résorption duodénale et du débit sanguin intestinal : ↓ vitesse d'absorption et ↑ T_{max} • ↓ concentration des protéines responsables du transport actif : – absorption des médicaments absorbés par transport actif (ex. calcium, fer, vitamine B12)	Absorption IM, S C , transdermique : Absorption IV inchangée avec l'âge ! • ↓ perfusion régionale tissulaire, ↓ masse musculaire et/ou immobilité, atrophie derme et épiderme : ↓ absorption IM, SC et transdermique /!\ : Impact clinique peu significatif / Vigilance si ttt antiacide par IPP et anti H2 (augmente pH gastrique => espacer les prises ou arrêt)
Distribution	Modification de la composition corporelle avec l'âge : ↑ masse adipeuse et ↓ masse musculaire : ↑ V_d et T_{1/2} des molécules liposolubles à ↓ conc. Plasmatique : Ex. benzodiazépines, antipsychotiques, ATD tricycliques, amiodarone ↓ eau corporelle totale => ↓ du V_d et du T_{1/2} des médicaments hydrosolubles à ↑ conc. Plasmatique : Ex. bêta-lactames, glycopeptides, digoxine, lithium ↓ débit sanguin cardiaque (1% /an après 30 ans) => ↓ perfusion des organes et du délai d'action (ex. induction anesthésie) ↓ albumine sérique (physio/patho) et ↑ α1 glycoprotéines acides et globulines=> ↑ fraction libre mdt fortement liés à l'albumine : Ex. amiodarone, antiépileptiques, AINS, AVK, diazépam.. /!\ : Impact clinique peu significatif SAUF diurétiques => /!\ surdosage => Mds ++ liés à l'albumine (association !!) et index thérapeutique étroit + pathos (dénutri déshydratation, IR, IH...)	
Métabolisation	• ↓ débit sanguin hépatique (de 0,5 à 1,5% par année après 25 ans), du volume hépatique, du nombre d'hépatocytes : ↓ EPPH ET↑ biodisponibilité mdt à coefficient d'extraction hépatique élevé (ex. vérapamil, morphine, propranolol) ↓ activité de métabolisation de phase 1 (+ variabilité interindividuelle) : ↑ demi-vie des médicaments métabolisés par les CYP450 (ex. carbamazépine) /!\ Effets de l'âge sur le métabolisme hépatique et adaptation posologique difficilement évaluables et applicables en pratique clinique	
Élimination	Déficit de la fonction rénale chez sujet âgé : ↓ perfusion rénale d'environ 1% par an après l'âge de 50 ans/ ↓ DFG d'environ 8 ml/ min/ décennie à partir de 30 à 40 ans • « Probabilité d'une IR(DFG < 60 ml/ min/ 1,73 m2) augmente de 10 à 20% entre 70 et 80 ans, et plus encore après 80 ans ». • Insuffisance rénale liée à l'âge (+ IR C / IR A) ↓ masse rénale, nb de néphrons, flux sanguin rénal/ ↓ filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire + réabsorption tubulaire : ↑ T_{1/2} mds ou métabolites actifs à E rénale avec risque accru EI Nécessité d'adaptation posologique à la fonction rénale : ↓ dose / ↑ intervalle entre prises/ Proscrire ! => Évaluation de la fonction rénale !! Estimation de la fonction rénale : À partir de la créatinine sérique/ Plusieurs formules disponibles : Cockcroft et Gault : clairance à la créatinine en ml/min	
Conclusion		
1 IR AIGÜES = 80 % des NECROSES TUBULAIRES : Concentration de Thioloiprives : Métaux lourds (se fixent sur –SH) => lyse Mb/ Aminoglycosides : principales causes de néphropathies médicamenteuses => Attention associations avec AINS et risque majoré avec âge 2. Mécanismes Immunologiques Non prévisibles chez animal (toxicité inconstante) ; Petit nombre de Cas		
Exploration	Exploration sur le sang : Créatinémie > 120μMol/L / Urémie > 9 μMol/L => IR/ marqueurs très précoces / Augmentation si atteinte rénale > 50% Exploration dynamique : Calcul de Clairance (conc. Urinaire x Vol. urinaire) / Conc. Plasmatique Mesure efficacité épuration : insuline (évalue fonction glomérulaire)/ glucose (évalue réabsorption tubulaire)/ PAH (évalue sécrétion tubulaire et transport actif) (Acide para amino hippurique)	

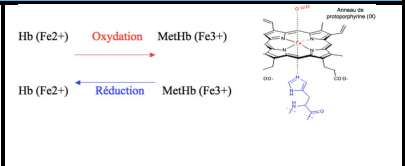
Neuroleptiques	
Ttt schizophrénie (1 pers/100) & délires chroniques : tb psycho comportementaux , TOC, Gilles de La Tourette, bipolaires.../maladies psychiatriques -> potentiel fort de suicide ++ Prévention du risque suicidaire par traitement : NLP 1G : Action sur signes + de maladie (hallucination, délire, discours incohérent...)/ NLP 2G : Action sur signes +/- maladie (retrait social, négligence, perte de motivation...)/ Dérèglement du taux de dopamine	
Schizophrénie	1/100 perso ; France : 660 000 personnes/ 57% H / 80% des cas symptômes s'améliorent dès qu'ils sont traités => perte de l'unité de l'esprit => triple incohérence Présence de 2 ou plus des symptômes suivants sur une période d'au moins 1 mois. Au moins l'un des symptômes est 1, 2 ou 3 : 1. Idées délirantes/ 2. Hallucinations/ 3. Discours désorganisé/ 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique/ 5. Symptômes négatifs (aboulie, ↘ expression émotionnelle) Signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois => Dysfonctionnement social, professionnel et/ou négligence de soi => mesures hygiéno diététiques/ psy Causes et facteurs de risques : génétiques (+ charge gén. Augm. => + risque de dvlpmnt) & environnementaux (complication intra utérine/ naissance/ post natales/ infect° virales SNC) & facteurs précipitants chez vulnérables (bouleversements dans vie affective/ pression de performance/ précarité/ vie en milieu urbain/ alcool, tabac, drogue...) Voies dopaminergiques : Voie mésocorticolimbique → Emotions → Rc D2/D3 • Voie mésolimbique → Hyperactivée chez le schizophrène/ → Symptômes positifs • Voie mésocorticale → Hypo-activée chez le schizophrène/ → Symptômes négatifs
État psychotique	Symptômes - (déficitaires) et cognitifs : Hypoactivité dopaminergique au niveau mésocortical Symptômes négatifs : Retrait social/ Apathie / mutisme/ Émoussement affectif/ Désorganisation de la pensée et du langage/ Apragmatisme/ anhédonie/ pauvreté discours Syndrome cognitifs : Altération de la mémoire de travail/ Baisse de l'attention et de la vigilance/ Altération de la cognition verbale/ Altération de la cognition sociale Symptômes + (productifs) : Hyperactivité dopaminergique au niveau mésolimbique : Hallucinations (ex : auditives) / Délires (ex : persécuto°)/ Agitation (troubles de la pensée et comportements étranges) / symptômes agressifs NL touchent aussi voies : Sérotoninergiques/ Glutamatergiques, GABAergiques/ Cholinergiques (M1, M2), adrénérgiques (α1), histaminergiques (H1) Modifications taux et distribution de Nt = Destruction de la personnalité
Antipsychotiques	
Mécanisme d'action	Toxicité par exacerbation des propriétés pharmacologiques 1/ Effet sur le système DOPAMINERGIQUE (NLP de 1G +++) : Antagoniste R dopaminergique = effet anti D2 (tous les NLP) et anti D4 (NLP de 2G) Effet plus faible avec NL de 2G : Action centrale : Motricité/ Effets extrapyramidaux/ Humeur/ Émotion/ Cognition/ Pensée Effet des NL de 2G : Libération de prolactine/ Thermorégulation/ Effets neuroendocriniens NL 1G : 2/ Effets sur le système NORADRENERGIQUE : Effets bêta-bloquants : sédation, hypotension ; 3/ Effets sur le système CHOLINERGIQUE : Effets antimuscariniques ; 4/ Effet sur le système HISTAMINIQUE : Effets anti H1 ; 5/ Effet sur le système GABAERGIQUE : Diminution du seuil épileptogène NL 2G : 6/ Effets sur le système SEROTONINERGIQUE (Effet majeur des NLP de 2G) : Effets antagonistes des récepteurs 5HT2A = effets anti déficitaires
AP « typiques » AP « atypiques » : AP « classiques » de 1ère G : • Surtout efficaces sur symptômes + ; Antagonistes Rc D2	2e G : Antagonistes Rc D2 + Antagonistes autoRc D2/D3 ou Rc 5-HT2A => 7 DA => Efficaces sur symptômes + et - 
AP de 3e génération : Aripiprazole ; Agoniste partiel Rc D2 et 5-HT1A + antagoniste Rc 5-HT2A	AP de 3e génération : Aripiprazole ; Agoniste partiel Rc D2 et 5-HT1A + antagoniste Rc 5-HT2A 
PK	A : Bonne résorption digestive (80%)/ Cmax variable/ Résorption totale et rapide en IM D : Bonne liaison Protéines Plasmatiques (60-90%)/ Diffusion vers tissus vascularisés/ Passe BHE, BFP et lait/ Affinité pour tissu adipeux M : Hépatique (CYP1A2, 2D6, 3A4)/ Métabolisme +++ actifs ou inactifs/ Effet 1er passage hépatique +++ (VO)/ +++ variations 1/2 chez patients liées aux cytochromes P450 Expression fonction : variabilité génétique/ facteurs environnementaux/ prises concomitantes d'autres médicaments (induction ou inhibition enzymatique) Rifampicine, phénobarbital = inducteurs enzymatiques : Diminue 1/2/ - bonne efficacité/ Vérampil, miconazole = inhibiteurs enzymatiques : augmentent 1/2/ Risque de majoration des effets secondaires : augmentation toxicité E : Mixte/ Prédominance rénale (sans problème dans IR)/ Demi vie (voir tableau)
Intoxications aiguës	Plus sévère pour NL de 1G • Syndrome anticholinergique tachycardie : mydriase/ confusion/ sécheresse buccale • Troubles régulation de la température : hypo ou hyper thermie/ Troubles tension : Hypotension • Réactions extra pyramidales sévères : rigidité musculaire/ tremblements localisés (Parkinson)/ Signes neuro : Phénothiazines : Somnolence au coma calme profond hypotonique longue durée (1 à 3 jours)/ Ou coma agité ac hypertonie extrapyramidale / Dyskinésies bucco-linguo-faciales Butyrophénones et Benzamides : Dépression du SNC (coma)Rares convulsions/ Agitation, confusion/ Troubles de la conscience/ Signes extrapyramidaux diffus/ Crise oculogyre, dystonie Troubles respiratoires : dépression respiratoire modérée avec encombrement bronchique Troubles cardiovasculaires : effets stabilisant de membrane/ Hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire/ Torsade de pointe/ Troubles du rythme Moins sévère pour NL de 2G Troubles neurologiques : léthargie/ troubles de la conscience/ Coma/ Convulsions possibles Manifestations extra pyramidales (surtout enfant) Troubles respiratoires : dépression respiratoire Risque de pneumopathie d'inhalation Troubles cardiovasculaires : tachycardie sinusale/ troubles du rythme (peu de torsades de pointes)/ Hypotension orthostatique/ HTA
Prise en charge clinique des intox	CONDITIONNEMENT : Hospitalisation en urgence en réanimation/ Voie veineuse/ Scope (fréquence cardiaque, ECG, fréquence respiratoire, TA, pO2, température...)/ Intubation trachéale (libération des VAS) et ventilation assistée (cas coma +)/ Surveillance rapprochée : gaz du sang, glycémie.... TRAITEMENT EVACUATEUR : Décontamination digestive par charbon activé (le plus tôt possible, <1h) Et traitement épurateur par EER non indiquée TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE : Si convulsions : benzodiazépines/ Si troubles du rythme (antiarythmique)/ Si troubles conduction auriculo-ventriculaire (atropine, isoprotérénol ou entraînement électrostyloque)/ Si effet stabilisant de membrane pour les phénothiazines : Sels de sodium molaire (bicarbonates ou lactate de Na) en perfusion IV lente avec du KCl/ Si Hypotension/collapsus : remplissage vasculaire/ Si dyskinésies aiguës : Utilisation d'ANTICHOLINERGIQUE : Voie injectable NE PAS ADMINISTRER DE L DOPA car majoration de composante hallucinatoire
Syndrome malin Tétrade des symptômes dans ordre chronologique	1/ Troubles de la conscience : délire, confusion mentale, mutisme, coma 2/ Rigidité musculaire (syndrome extrapyramidal, trismus) 3/ Fièvre élevée (>39°C) deshydratation aigüe, sueurs abondantes / Salivation excessive 4/ Dysautonomie (dysfonctionnement SNA) : tachycardie, hypotension artérielle Complications : Rhabdomyolyse, IRA, insuffisance respiratoire, arythmies Pas de corrélation d'apparition ni avec la durée du ttt ni avec un surdosage Facteurs de risque : doses élevées, passage à la forme parentérale, déshydratation, antécédant de syndrome malin 2/3 des cas : syndrome malin dans la 1 ^{ère} semaine du ttt par NLP ou suite à une augmentation de dose Diagnostic différentiel : Cocaïne / Amphétamines/ Syndrome sérotoninergique Origine médicamenteuse/ (symptômes proches)
Examens complémentaires	Recherche déshydratation extracellulaire et intracellulaire : Hypermnatrémie/ Hyperprotidémie/ Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle Recherche rhabdomyolyse : augmentation CPK/ myoglobulinurie Recherche d'une Insuffisance rénale aiguë : bilan rénal : Na U, Osmo U, Urée U/P, Créat U/P, Fe... Recherche d'une acidose métabolique : gaz du sang, K (hyperkaliémie).../ Recherche d'une hyperleucocytose
Prise en charge des intox	Arrêt du NLP et Prise en charge rapide hospitalière - Traitement symptomatique en réanimation : refroidissement, antibiotiques à visée pulmonaire ; diazépam (convulsions), réhydratation ++, antalgie (paracétamol) - Traitement spécifique : myorelaxant : dantrolène (2,5 mg/kg en IV, PAS dépasser 10 mg/kg) sinon risque d'hépatotoxicité/ contre rigidité musculaire (rare)/ diminue contraction du muscle strié en inhibant la libération des ions Ca à partir du réticulum sarcoplasmique, corrigeant ainsi les perturbations des mouvements calciques à l'origine de l'hyperthermie/ Administration le plus précocement possible Traitement épurateur : Épuration extra rénale si IR
Toxicité chronique : EI NL en tt chronique	A anti dopaminergique : NL 1G +++ : Effets extra-pyramidaux (dyskinésies, syndrome parkinsonien) ; Hyperprolactinémies (aménorrhée, impuissance masc), déclin cognitifs Activité sur R histaminiques : sédation / Activité sur Rc adrénérgiques : Désordres cardiovasculaires (allongement QT...)/ Syndrome métabolique : Prise de poids/ Augm. glycémie/ Activité anticholinergique : Séc buccale, constipat°, confusion, délire.../ Clozapine/ Agranulocytose (rare)/ Obligator° NFS pour contrôle régulier du taux de GB
Bilan/Analyse toxico	Urgence, méthodes chromatographique couplée à spectrométrie de masse : Méthodes de screening « ciblé » : 1400 composés toxicologiques dont NL et principaux métabolites Identification des composés : masse exacte m/z, temps de rétention, profil isotopique, spectre de MS 2 Possibilité de combiner screening toxicologique et quantification dans le plasma Très faible intérêt de l'analyse toxicologique en pratique : C° sanguines même toxiques peu élevées/ pas de réelles corrélations PK/PD (C°/sympto)/ pour certains métabolites actifs : sommer molécule mère et métabolites pour toxicité ? PEU D'INTERET DANS PRISE EN CHARGE DANS L'URGENCE
Effets indésirables	Effets extrapyramidaux (antidopaminergiques) => Voies nigrostriées : Dyskinésie tardive => PAS TT souvent irréversibles)/ Akénito hypertonie/ Akathisie => Effet parkinsoniens Effets endocriniens (antidopaminergiques) => Voies tubéro-infundibulaires : Aménorrhée/ Galactorrhée/ Gynécomastie Effets atropiniques (anticholinergiques) : Rétention urinaire/ Constipation/ Troubles de l'accommodation/ Bouche sèche/ Nausées

	Autres : Photosensibilisation (éviter l'exposition au soleil)/ Surveillance paramètres hépatiques, NFS (agranulocytose)/ Syndrome malin (hyperthermie, pâleur, troubles neuro-végétatifs, état de choc) => Arrêt tt / Epilepsie/ Prise de poids (blocage Rc H1 ou 5-HT2c) / sédation (Effets anti-H1)/ Hyperphagie / hypotension (Effets anti-H1 et anti-5-HT1/2ac)/ Diabète/ Hypotension, sédation (Effets anti-α)/ Cardiaques (tachycardie, torsades de pointe) = Allongement de l'intervalle QT
IM	Mdts susceptible donner torsades de pointe → Cl/D/PE ; Dopaminergiques → Cl/D; dépresseurs SNC, alcool → 7 sédation → D/PE ; Lithium → risque syndrome malin des NL ou intoxication au lithium → déconseillé ; Mdts atropiniques → PE ; Mdts hypotenseurs → PE ; Mdts hypoglycémiantes → PE ; Mdts 3 seuil épileptogène → PE
Cl	Glaucome à angle fermé/ Hypertrophie et adénome prostatique / Epilepsie non contrôlée/ Antécédents d'agranulocytose / Maladie de Parkinson/ Phéochromocytome, tumeurs prolactino-dépendantes/ Troubles du rythme/ Etat comateux, dépression centrale/ Insuffisance hépatique et/ou rénale

Neuroleptiques de 1 ^{ère} génération	
 Utilisation: Psychoses Sédatif +++++ (névroses) Agressivité chez l'enfant > 6 ans Anxiolytique 	Phénothiazine Représentant : Chlorpromazine = 10H- phénothiazine Anti dopaminergique/ Antihist/ Anticholinergique/ Adrénolytique / prescrit F enceinte Base insoluble dans l'eau = nécessité d'utiliser des sels/ Amine : pKa 9,2 Titration par NaOH dans l'acide chlorhydrique / HPLC à 254 nm Sensible à la lumière ; Angle de pliage : α = 25° + le substituant en 2 est électro-attracteur => le composé est antipsychotique *Substitution chaîne latérale par méthyl augm. l'A sédatif : Lévomépromazine : Anxiété, Episode dépressif majeurs, en inj IM si patient très agité * Motif pipéridinique : Augm. A thérapeutique : Sédatif, antiproduitifs, antiémétiques : Propéclazine, Pipotiazine * OH du motif pipéridinique : formes retard : Palmitate de pipotiazine Diphénylbutylpipéridines : Anxiolytique/ Antiproduitif + désinhib (polyvalents) => Risque suicide (durée d'A prolongée) ; Pimozide (Autisme/ Gilles Tourette) ; Penfluridol 
Thioxanthone : Moins NL que phénothiazines (rigidification système)/ Composante anti-H1 => Sédatifs, anti productifs/ Représentant : Zuclopenthixol (cpr bruv = dichlorhydrate)/ Fupentixol 	
Butyrophénones : Esterification possible (OH) à formes LP : Halopéridol => Sélectivité pour Rc D2 et D4 Effets antagonistes sur Rc 5-HT2 et α1 adrénergiques/ NL polyvalent (mixte = sédatif + antiproduitif) Altération à la lumière, insoluble dans l'eau si sous la forme de base Dosage par l'acide perchlorique en milieu non aqueux Pipampérone : Sédatifs / Dropéridol : Antiémétique & Sédatifs/ Halopéridol 	
Benzamides (orthopramides) Contre-indications : Phéochromocytome ; Tumeur à prolactine Cadre de prescription : Schizophrénie, Agitation, tics, agressivité, Chorée de Huntington sévère Monopolaires = Plus la dose augmente, plus la sédation augmente A faibles doses = blocage des récepteurs dopaminergiques pré-synaptiques = Désinhibiteur A fortes doses = blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques = Antiproduitifs ou sédatifs Tiapride = Sédatif à fortes doses/ Amisulpride = désinhibiteur à faibles doses & antiproduitif à fortes doses Sulpiride = désinhibiteur à faibles doses (+ action antiémétique) Propriétés chimiques : amphotère/ Motif basique : amine du motif pyrrolidine & Motif acide : sulfonamide → Soluble dans les acides dilués → Dosage par potentiométrie : acide perchlorique dans acide acétique anhydre 	
Neuroleptiques atypiques (2 ^e génération)	
Bloquent les récepteurs D2/ Bloquent les récepteurs 5-HT2A => blocage des récepteurs 5-HT2A est 10X supérieur comparé aux récepteurs D2 Neuroleptiques atypiques : Efficace sur symptômes négatifs / - effets extrapyramidaux / - dyskinésie tardive/ Amélioration déficits cognitifs => Meilleure observance=> Amélioration des effets dysphoriques Benzisoxazoles : Atypique : Antagonistes des récepteurs α1 adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT3 et dopaminergiques D2 Traitement: Schizophrénie/ épisodes maniaques/ Agressivité chez l'enfant Chef de file : Risperidone 	
Dibenzodiazépines : Atypique (bien toléré au niveau Ach) & Polyvalent (antiproduitif + antidéficitaire) Olanzapine : Liaison à 95% aux protéines plasmatiques/ Métabolisme hépatique/ EPPH +++ Traitement : Schizophrénie, Dépression, Troubles bipolaires Clozapine : Prise de poids (anti-H1) : Action 5-HT1A / Tit de la schizophrénie : Antagoniste Rc D4 (peu d'effets sur les Rc D1, D2, D3 et D5) + forte action antagoniste sur 5-HT2c (action sur les états bipolaires et maniaques) / + Action anti-H1 (prise de poids) Effets bénéfiques sur symptômes cognitifs (anti-5-HT2c) et négatifs, plus difficiles à contrôler que les symptômes positifs. Toxicité hématologique (agranulocytose, neutropénie) chez près de 10% des patients 	
Dibenzothiazépines : Antagoniste D2/ Action sur les récepteurs D1, 5-HT2 (amélioration des symptômes cognitifs), H1, NA, Ach Indications: Schizophrénie/ Dépression/ Troubles bipolaires Atypique et Polyvalent 	
Dibenzoxazépines : Atypique et polyvalent : Loxapine Utilisé en injectable (IM) si patient très agité/ Métabolisme hépatique/ Effets de premier passage important 	
Dibenzoxépine : Atypique : troubles bipolaires/ accès maniaques : Asénapine	
Neuroleptiques atypiques de 3 ^{ème} Génération : Quinoléinones	
Atypique/ Bipolaire Actif sur les symptômes : Négatifs / Cognitifs (effets limités)/ Positifs (effets importants sans syndromes extrapyramidaux) Schizophrénie à partir de 15 ans Agoniste biaisé des récepteurs D2: Agoniste partiel via Gai/0 => double mécanisme normalise les voies dopaminergiques mésolimbiques Agoniste partiel sur Rc 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT7 => Pas ou peu d'affinité pour les Rc NAα1, M1 et H1 (=> effets secondaires limités)	Absorption digestive à 75% 3,4-dihydro-2(1H)-quinoléinone n-butyl pipérazine Aripiprazole (Cpr., Sol. buv., inj.) 

Toxiques méthémoglobinisants : toxiques des Globules Rouges et du pigment d'Hémoglobine

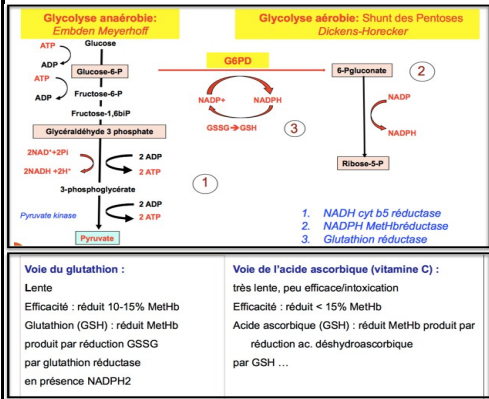
MetHb => oxydation du Fer de l'Hb par un agent oxydant. / Oxydation du fer dans l'organisme = procédé normal, (metHb circulant sang en faible dose) => metHb réduite en Hb et si marche pas => toxique;
GR contient l'Hb (pigment respiratoire transporte l'O2 du poumon aux tissus, et le gaz carbonique CO2 des tissus aux poumons), dans GR : oxydation et réduction
L'Hb contient 2 chaînes alpha et 2 chaînes beta diamétralement opposées (formant un tétramère).
Au centre : hème (plane ou légèrement bombée) => centre de chaque hème : fer, qui est contenu dans l'anneau de protoporphyrine IX => liaisons de coordination (grâce aux 4 azotes), + 5ème liaison avec l'histidine, et une 6ème liaison avec l'O2. / Au milieu du tétramère : molécule de 2-3 DPG permettant le passage de la forme oxygénée à la forme désoxygénée.



Production de la méthémoglobine

- Quand Hb sous forme de désoxyhémoglobine => fer sous forme pentacoordonnée.
- Oxygénation modifie structure de la molécule, et l'oxydation facilitée dans la configuration désoxygénée => l'Hb -> metHb, par oxydation du fer ferreux (Fe2+) en fer ferrique (Fe3+) -> 3% / conditions physio**
- Adulte : concentration en metHb <1%, NN <1,5%, Prématurés : <2% (immaturité enzymatique)** / NB : sang chargé en metHb de par sa couleur brunâtre, bien plus foncée que celle d'un sang normal.

Les 3 voies de réduction de la méthémoglobine



Principale source d'énergie du GR = glucose ; 2 voies de glycolyse : aérobie et anaérobie => impliquées dans la réduction de la metHb.

- Voie principale : Embden Meyerhoff (glycolyse anaérobie) :** métabolise 90% du glucose et NADH2 dépendante : **MetHb réductase I** : 70% de la réduction de la metHb. Déficit de cette enzyme => taux de metHb -> 50%, -> enquêtes génétiques familiales
- 2 autres voies : secondaires,** liées à la glycolyse aérobie et production de NADPH2, **voie du glutathion** (Glycolyse aérobie, 15%), et **la voie de l'acide ascorbique**
- Voie accessoire : bleu de méthylène :** ne fonctionne si apport composé exogène à l'organisme : pour activer **MetHb reductase II** (glycolyse aérobie : voie Dickens-Horecker-pentoses) il faut **donneur d'électron** (bleu de méthylène) => augmente la réduction de la MetHb. Antidote de certaines pathologies méthémoglobinisantes. **Cette voie ne fonctionne pas si les patients ont un déficit en G6PD.** Attention, les voies secondaires fonctionnent en permanence, la voie accessoire a besoin d'être activée !!

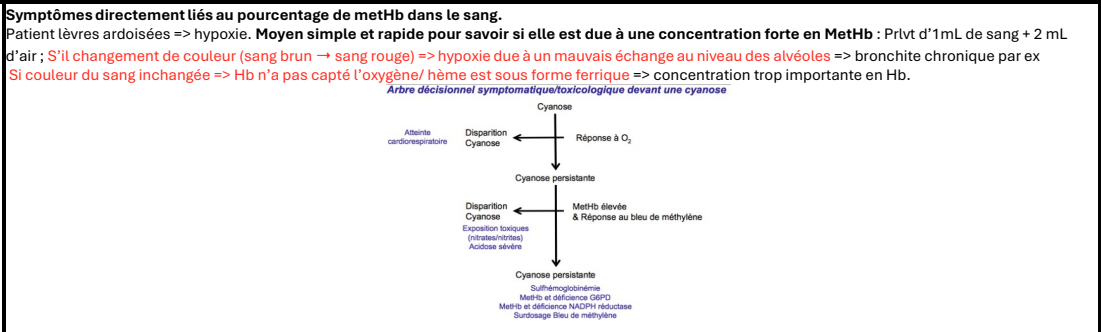
Mécanisme d'action toxique

→ Si la réduction fonctionne mal les effets toxiques apparaissent :

- Oxydation de l'Hb :** Formation de metHb → **Hémolyse** souvent associée la méthémoglobinurie
- Peroxydation lipidique : Lyse des membranes** (formation de **corps de Heinz** -> se lient de manière covalente à la mb et la détruisent). On les observe au microscope après coloration au bleu de méthylène.
- Aux concentrations d'oxydant supportables in vivo : Oxydation partielle du fer ce qui augmente l'affinité de l'Hb et diminue donc le relargage du fer dans les tissus → **Hypoxie**
- Conséquence de la présence de metHb dans le sang : metHb possède un noyau ferrique (Fe3+), et en cas d'**intoxication au chlore ou au phosgène**; ses hèmes se nomment des **hématines** → L'Hb se fixe à l'albumine créant ainsi de la **methémalbumine**, et c'est ce composé qui **donne au plasma sa couleur brunâtre**.
- **NN et prématurés + sujets aux pathologies liées à la metHb** ; Hb foetale + sensible à oxydation et MetHb reductase activité + faible (immaturité enzymatique) => évite de leur donner de l'eau riche en nitrite.
- Facteur favorisants : Déficit en G6PD, alcool** (stimule oxydation de l'Hb -> voie principale moins efficace + libère metHb des stocks graisseux), **terains digestifs** (personnes gastrectomisées, atteintes de diarrhées, de gastrites ou de constipation), **IH, ou IR** => plus de sensibilité à la metHb.
- Classification des toxiques :** mode d'action constant ou inconstant/ effet direct ou indirect sur l'organisme/ nature minérale ou organique
- Minéraux producteurs de metHb : **nitrites/nitrites, chlorates et permanganate de potassium, naphtalène et le bleu de méthylène** /!\ engrais => légumes mal lavés

Symptomatologie des intoxications

Méthémoglobine (en % de l'Hb totale)	Symptômes
0 – 15	Aucun
15 – 20	Cyanose ardoisée Sang « chocolat »
20 – 45	Dyspnée Asthénie Vertiges Céphalées
45 – 55	Synopes Détresse respiratoire Convulsions Coma
55 – 70	Insuffisance circulatoire Troubles du rythme
> 70	Décès possible



Toxicologie analytique

Analyse de son spectre ; /!\ spectre similaire : **sulfhémoglobine** => autre hémoglobine pathologique dont le fer reste sous forme Fe2+ mais divalent car liaisons irréversibles de thiols sur le noyau pyrole des hèmes. Il ne peut plus capter l'O2 efficacement, son affinité est 1000 fois moindre, et le patient présentera une cyanose et son sang sera brun/verdâtre. Cette sulfhémoglobine est toujours d'origine toxique.

Hb normale absorbe à 540 nm et 570 nm/ MetHb => pic très spécifique à 630 nm comme sulfHb. 2 méthodes pour analyser : méthode automatisée (CO-oxymétrie)/ méthode manuelle (Evellyn & malloy)

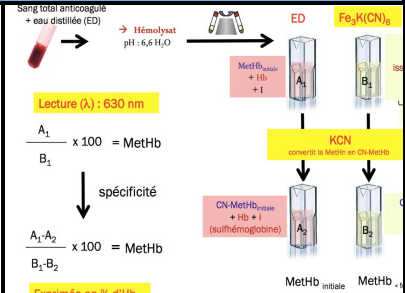
Méthode automatisée : spectrophotomètre simplifiée à différentes longueurs d'ondes fixes, mais risque de faux positif en présence de sulfhémoglobine ou bleu de méthylène.

Méthode manuelle : Lecture à 630 nm => concentration de metHb circulante => distinction de la sulfHb par ses particularités spectrales (absorption à 630 nm insensible à l'addition des KCN).

Prlvmt sang anticoagulé dans 2 tubes -> ajout à l'un du Fe3K(CN6) (B1) qui transformera l'Hb restante en MetHb, et à l'autre rien (BA1), où il restera encore de l'Hb => calcul du 1er ratio : **A1/B1 x 100 = MetHb**

Ensuite on ajoute du KCN dans les tubes => donne à partir de la MetHb -> CNMetHb ou sulfHb => En A2 : metHb initiale/ En B2 : metHb totale. 2ème ratio : **A1-A2/B1-B2 x 100 = MetHb.**

Cette méthode nous permet de connaître le taux de metHb dans le sang en dosant la CNMetHb.

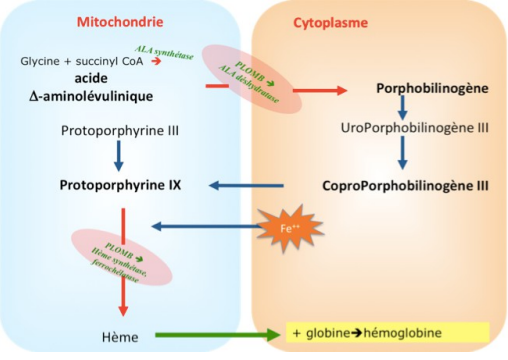


Traitement des intoxications

TT évacuateur/épurateur :

- Évacuateur :** Charbon activé/lavage gastrique (si ingestion précoce)
- Épuration :** Exsanguino-transfusion en urgence si metHb massive (60-70%) et à chaque fois que la MetHb associée à hémolyse (cas des chlorates) et/ou une sulfHb.
- + Décontamination cutanée soignée en cas de contamination cutanée
- TT symptomatique :** TT des signes associés, oxygène pur au masque (FIO2 100%) ou oxygénothérapie hyperbare, acide ascorbique (administration 1g/IV, 100 à 500 mg/kg en IV), forme sévère, voie lente.
- TT spécifique (antidote) : BLEU DE MÉTHYLENE.** Injection IV lente (sol à 1% pddt 5 à 10 min), pos habituelle de 1 mg/Kg, /!\ toxique à 7 mg/kg => dyspnée, agitation, exagération de la cyanose initiale voir une hémolyse.
- Si intoxication aux chlorates ou à l'aniline, on ne donne pas de bleu de méthylène (car il n'y a plus de G6PD => pas d'activation de la voie accessoire). Echec prévisible si la metHb est > 70%.
- Le bleu de méthylène CI en cas d'allergie vraie, de grossesse, d'allaitement, de déficit en G6PD, en NADP reductase, et chez les patients souffrant d'IRC.

Pour conclure : **Méthémoglobinémie quand le taux de metHb est > 3% => signes cliniques : sang brun, cyanose et hypoxie (souffle coupé)/ intox. peu sévère : retirer le toxique, oxygéner et donner de l'acide ascorbique/intox. sévère : Bleu de méthylène (si le patient ne présente pas de déficit en G6PD)/ Si le patient a une hémolyse importante : Exsanguino-transfusion.**

Intoxication au plomb : le saturnisme	
- Intoxication par le plomb, ses vapeurs ou ses sels, de façon aiguë ou chronique, professionnelle ou domestique, par voie digestive ou respiratoire. - Problème de SP majeur en France : Inserm : 5000/ 17650 enfants sont une plombémie > 100µg/L > taux de signalement à la DAS - Tox touche ++ 3 systèmes organiques : Hématologie/ neuro/ rénal => Dépistage par dosage du Pb dans le sang, ++ pour intox chroniques Saturnisme = plombémie = 50 µg/L, seuil de déclaration obligatoire à l'ARS - Industrie des métaux, imprimerie, peintures - Essence plombée diminue progressive : Principaux dérivés organiques industriels utilisés comme antidétonants pour l'essence : Pb tétraéthyle Pb(C₂H₅)₄ + Pb tétraméthyle Pb(CH₃)₄ - L'habitat ancien non-réhabilité et certains sites industriels : pigments en plomb (peintures jusqu'en 1948)/ Risque réel => Pb accessible : revêtements dégradés, écailles, poussières/ Sites pollués par une industrie traitant le plomb (enfants++) => Syndrome de PICA - Alimentation par retombées de pollution atmosphérique et par contamination des sols. Valeurs moyennes (50µg/j ou 24 µg/repas) ne dépassant gît pas les valeurs limites admises. - Eau : "agressive" peut dissoudre le Pb de canalisations anciennes : Campagne de déminéralisation eaux et d'E des conduits en Pb /Normes européennes dans l'eau : taux : 10 µg/L - Air : 0,5µg/m3 en moyenne annuelle/ Poussières/ Tabac	
Physiopathologie	
Aucun rôle physiologique du Pb chez l'homme => présence = contamination (Accepteur d'électrons qui se fixe sur les groupements SH (thioloprive) : Formation d'un ion Pb 2+ en milieu acide, et se complexe aux sels organiques et minéraux.	
ADE	Absorption Pb pénètre dans l'organisme par : voie cutanée, digestive (aliments et l'eau de boisson) et par voie aérienne : - Vapeurs 0,1-0,5µ, passent dans la circulation selon leur hydrosolubilité, les plus dangereuses car atteignent directement la circulation sanguine. - Poussières >5µ drainées vers le carrefour aérodigestif et finalement dégluties ; la plupart du temps, l'absorption des poussières est principalement digestive faible chez l'adulte = 5 à 10% vs 40 à 55% chez le jeune enfant/ par transport actif (diffusion passive<20 % flux total)/ augmentée par jeûne, régimes riches en graisses, la carence en fer et vit D, régimes pauvres en calcium, magnésium, fer ou zinc → Toxicité majorée : enfants <6 ans, embryon, fœtus, Grossesse, allaitement Absorption du plomb est freinée par un apport en zinc ou en Ca Distribution : Pb absorbé -> circulation sanguine où + de 90% fixé aux GR (mb + Hb) (10% restant dans le sérum)/ rapide aux divers tissus et organes ; +++ 3 compartiments avec t1/2 différentes : - SANG et tissus mous 30j - SNC et périphérique + foie, rein, muscles 40-60j - Squelette, dents 20-30ans... os trabéculaire : 1 an et os compact : 10 à 20 ans Tx de Pb dans squelette augmente avec l'âge par transfert à partir des 2 autres : s'accumule pas dans les poumons/ traverse barrière placentaire et s'accumule dans les tissus foetaux Excrétion : Principalement voie urinaire (80%)/ bile, sécrétions gastro-intestinales, sueur, phanères/ excrété dans le lait !!!
Toxicité (ne se manifeste qu'au delà d'un certain seuil)	1. inhibition des enzymes par liaison réversible avec les groupements thiols, et particulièrement les enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème : acide aminolévulinique déshydratase (ALAD) et ferrochélatase. La carence en hème retentit sur la synthèse de l'hémoglobine et sur celle des processus cellulaires comme l'activité respiratoire mitochondriale ou le métabolisme oxydatif. 2. compétition avec les minéraux (le calcium) Pb libre ionisé perturbe l'homéostasie calcique et interagit avec le calcium à différents niveaux cellulaires et inhibe les systèmes de transport membranaire comme les pompes ioniques (ATPase Na+ / K+) et certains canaux calciques → Altère indirectement les réactions Interactions cellulaires dépendantes des concentrations de calcium./ Mais aussi, compétition avec Fe, Cu, Zn 3. Dégradation des acides nucléiques ARN cytoplasmique (granulations basophiles des GR) par inhibition de la pyrimidine 5'nucléotidase → précipitation des nucléosides pyrimidiques ADN : mutagène cancérigène ? → controversé à cause des expositions à de multiples toxiques Focus sur la synthèse de l'hème et action du Pb (schéma à savoir refaire !) : - Inhibition de l'ALAD -> augmentation de l'excrétion urinaire d'acide aminolévulinique (ALA) - Inhibition de la ferrochélatase -> accumulation de protoporphyrine IX érythrocytaire libre et de protoporphyrine zinc (PPZ) dans les GR car le Fe ne pouvant plus s'incorporer laisse sa place au Pb
	
Signes cliniques	
Saturnisme aiguë (intoxication rare)	= Absorption volontaire d'un sel de pb ou intox. accidentelle (2H à 48H) Douleurs Intestinales violentes (coliques de plomb) : syndrome abdominal paroxystique apyrétique avec constipation (syndrome subocclusif) souvent accompagné d'une crise hypertensive. Troubles Neuropsychiques (céphalées, délire, agitation, hallucinations) ; 3. Anémie (hémolyse) ; 4. Hépatite cytolitique ; 5. Atteinte Tubulaire Rénale 6. Arthralgies
Saturnisme chronique	Les signes cliniques peu spécifiques : symptômes discrets, insidieux. Digestif : troubles motricité (constipation, douleurs abdominales) ; Colique de plomb = souvent 1er signe spectaculaire dans la phase clinique de l'intoxication chronique Système nerveux très sensible à l'action du toxique : - Manifestations centrales en général transitoires : encéphalopathies saturnines +++ => décès/ diminut° acquisitions et des performances cognitives (amaurose, surdité ou aphasie). Intoxications graves, de violents : accès convulsifs/tb comportements & sommeil - Manifestations périphériques plus tardives : neuropathies périphériques + - violents syndrome de SLA : atteintes névritiques motrices pures. - La forme habituelle = paralyse pseudo-radiale, atteinte élective de l'extenseur commun, bilatérale et symétrique à sa phase d'état. - L'atteinte des membres inférieurs est beaucoup plus rare. Rein: tubulopathie proximale, inclusions intranucléaires éosinophiles, (complexes Pb-protéines)/ Insuffisance rénale chronique / Diminution filtration glomérulaire/ goutte saturnine /néphropathies tubulo-interstitielles dans les intoxications graves ; protéinurie discrète, hématurie et leucocyturie microscopiques, Diminution clairances de l'urée et de la créatinine/ irréversible Plombémie critique de 15 µg/L : valeur associée à une augmentation de 10% de la prévalence de la maladie rénale chronique, chez l'adulte en exposition chronique ; valeur limite considérée comme protectrice vis-à-vis des effets sur le système nerveux central chez l'enfant. Vasculaire : HTA et à-coups hypertensifs au cours de coliques de plomb, parfois une sclérose artérielle au fond de l'oeil. Pancréatite / Parotidite/ Le liseré saturnin ou liseré de Burton gingival noirâtre + plaques pigmentées jugales ou plaques de Gubler (formation dépôt de sulfure de plomb au contact du SH2 buccal) Rétine = taches grisâtres autour de la macula (semis de Sonkin)/ tâches de Gubler bleu ardoisé face interne des joues/ Effets sur : croissance foetale, durée de gestation, apparition de malformations Diminution du QI d'enfants exposés à de faibles doses. La distribution des plombémies dans la tranche d'âge 1-6 ans : 98 % sont entre 0 et 100 µg/L. Une diminution de 100 µg/L de la plombémie <-> - 2 points de QI. - interférence à plusieurs niveaux de la synthèse de l'hème : augmentation de l'ALA sérique et de la protoporphyrine IX intra-érythrocytaire (porphyrie secondaire) + anémie normochrome ou discrètement hypochrome normocytaire et sidéroblastique. Fer sérique légèrement augmenté. - Effet mutagènes faibles, études en cours sur les potentialités cancérigènes (tumeur chez le rat) du plomb quand associé à d'autres métaux. - Classés par l'UE : cancérigène catégorie 1B/ toxique pour la reproduction catégorie 1A
Personnes à risque	Principalement les enfants habitant dans des logements anciens et dégradés. Ce sont en général des enfants jeunes car ils ont : ingestion importante/ absorption digestive élevée/ inhalation importante/ capacité d'élimination rénale faible/ cerveau en croissance plus sensible au toxique => enfants <6 ans, embryon, fœtus, Grossesse, allaitement
Diagnostic	1. Interrogatoire : facteurs de risque et sources possibles de contamination 2. Examen clinique : souvent négatif, pâleur cutanéomuqueuse, ballonnement abdominal, corde colique gauche, troubles du comportement et retard dans les acquisitions psychomotrices. TESTS TEMOINS DE L'EXPOSITION (3) plombémie, plomburie spontanée ou provoquée, plomb osseux. TESTS TEMOINS DES REPERCUSSIONS SUR L'ORGANISME (3) acide delta aminolévulinique urinaire (ALA U), protoporphyrines, NFS 3. La plombémie (plomb dans le sang) marqueur essentiel exprimée en µg/L ou en µmol/L (unités internationales) (1µmol/L=207µg/L) : confirmer une exposition récente et de la classer dans l'une des 6 classes de la classification du Center for Diseases Control (CDC) : sur prélèvement veineux : spectrométries/ chromatographie, / colorimétrie, conductimétrie/ polarographie, /techniques non invasives par fluorescence X mesurent au niveau du tibia ou des phalanges l'accumulation du plomb dans le tissu osseux. NFS = Anémie Hémolytique, Normochrome ou légèrement hypochrome normocytaire ou microcytaire, Régénérative les taux de plomb dans les dents ou les cheveux sont des marqueurs rétrospectifs d'exposition réelle.
ITI	Élimination du Pb sous une forme non toxique, éviction + traitement symptomatique Traitement spécifique : fondé sur le principe de la fixation du Pb sous une forme non toxique et à son élimination sous contrôle méthodique. Chélateurs capables de mobiliser le plomb fixé dans les tissus. +++ > l'EDTA calcique en IV lente (1h), actif sur le plomb osseux. 1g/250 ml de soluté isotonique glucosé ou salé 1 à 2 x/j (cure de 3-5 j) à répéter après un intervalle de 7 jours). En cas d'urgence, associé au BAL pour éviter une redistribution vers le SNC. > BAL (British anti-Lewisite) ou Dimercaprol par voie IM stricte mobilise le Pb des tissus mous. Si encéphalopathie car bonne diffusion ds SNC ; 3mg/Kg et par inj - 6 x/j J1, J2 - 4 x/j J3 puis 2x/j pdt 10 j. Effets indésirables : fièvre, céphalées, HTA, NV, Allergies, MetHb > DMSA (acide dimercaptosuccinique) chélateur oral. Depuis peu en France et favorise l'excrétion du plomb à partir des tissus mous. > la D-pénicillamine (Trolovol) : 1g/j VO pendant 4 semaines surtout aux stades initiaux d'une intoxication > Acide ascorbique/ > N-Acétylcystéine (Fluimucil)/ > Hydroxocobalamine/ > Calcium Edétate de Sodium (Calciétracémate disodique L'Arguenon) Traitement symptomatique : - Contre les douleurs abdominales : IV lente d'atropine ou chlorpromazine IM ou en perf de soluté glucosé isotonique. - Contre les accidents neurologiques, rénaux : méthodes classiques non particulières au saturnisme.

TOXICITE DES ANTIDEPRESSEURS	
Classification psychotropes	Dépression : Hypofonctionnement du système monoaminergique (sérotonine, dopamine, Nad) Antidépresseurs – thymoanaleptiques - psychoanaleptiques : augmentation intrasynaptique des monoamines = Stimulants de l'humeur susceptibles de corriger la tristesse pathologique caractéristique de la dépression ; Principe : Augmenter les monoamines : : antidépresseurs tricycliques ou ADT/ IMAO/ ISR-S et ISRS-NA/
Cadre de prescription	Sédatifs : Dépression avec agitation, anxiété, fort potentiel suicidaire et manifestations névrotiques ou somatiques : Anxiété, panique nocturne chez l'enfant Psychostimulants : Dépressions avec asthénie et inhibition psychomotrice Intermédiaires : Lorsque anxiété et inhibition sont intriquées : Dépression unipolaire, troubles obsessionnels compulsifs, phobies, attaques de paniques, boulimie...
Effets indésirables	Effets sérotoninergiques : Insomnie, agitation/ Hallucinations, sueurs/ Nausées, ... Effets anticholinergiques (atropiniques) : Hyposialie/ Sécheresse oculaire/ Troubles de l'accommodation/ Constipation, dysurie, tachycardie Effets α-adrénolytiques (sympathomimétiq faible dose et sympatholytique F) Hypotension Autres : Ataxie / Tremblements/ Epilepsie/ Agranulocytose/ Thrombopénie/ Rash cutanés Photosensibilisation/ Troubles de la libido Imipraminiques -> lait maternel Effets anti-H1 : Somnolence, sédation/ Prise de poids (H3) / dim sécrétions gastriques (H2) Effets Quinidine-like : Hypotension/ Syndrome angineux/ Tachycardie ventriculaire/ Parasthésie Troubles du rythme (bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles) à forte dose par inhibition des canaux potassiques Risques suicide en début de ttt avec l'imipramine et la clomipramine Levée d'inhibition
IM : IMAO non sélectifs ->syndrome sérotoninergique (5-HT)-> CI / IMAO sélectifs ≠ syndrome 5-HT-> déconseillé Autres AD-> syndrome 5-HT/ Médicaments déprimeurs du SNC, alcool => Augm sédation et confusion/ Triptans (agonistes Rc 5-HT)-> syndrome 5-HT	CI/ déconseillé pendant grossesse et allaitement=> innocuité non démontrée
Classification	Selon la sévérité : Épisode dépressif léger : 2 principaux + 2 autres : qq efforts A ordinaire et sociales / Épisode dépressif modéré : Difficultés importantes : 2 principaux + 3-4 autres symptômes/ Épisode dépressif sévère : Difficultés considérables + symptômes psychotiques (hallucinations...) = idées suicidaires 3 symptômes principaux + ≥ 4 autres symptômes En fonction de la durée : Épisode dépressif isolé (6-12 mois) / Troubles dépressifs récurrents (>2 épisodes dépressifs) / Dépression chronique (symptômes >2 ans) En fonction de l'évolution : unipolaire ou bipolaire ; En fonction de l'étiologie : exogène ou réactionnelle M endogène ou mélancolique/ Primaire / Secondaire
PEC	Léger : psychothérapie / Modéré ou sévère : AD + psy ; Règles hygiène diététiques : 0 alcool ; - café ; activité physique ; relaxation // Entourage Durée : 6 mois - 1 an 2 phases : Attaque (6-12 semaines) => Ob : rémission symptômes => Effet thérapeutique : 2-4 semaines/ Phase de consolidation (4-9 mois) => Ob : maintenir bénéfice => dim risque rechutes
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES (ATC) -> 2 ^{ème} intention	
Propriétés	Propriétés : sédatives / anxiolytiques / intermédiaires ou antipsychotiques
PK	A : Absorption quasi-totale/ Lente de 4 à 8h et ralentie dans les intoxications car effet parasympatholytique qui ralentit la vidange gastrique D : Liaison Protéines Plasmatiques (90%) ++/ Lipophiles/ Cycle entéro-hépatique ++/ Vd élevé/ Demi vie variable 10 à 80 h M : Hépatique CYP450 (CYP 2D6, 2C19)/ Métabolisme +++ actifs et cardiotoxiques (desméthylation) / Et métabolites phase E : Prédominance rénale/ Élimination lente (liée au Vd élevé) 7 à 10 jours/ Ralentissement dans cas intoxication
Mécanisme d'action toxique	Médicaments peu spécifiques : Inhibition non sélective des transporteurs de recapture des monoamines (5-HT, NAD et DA) Action synaptique : Inhibition de la recapture des cathécholamines (Ad, Nad...) et sérotonine (disponibilité dans fente synaptique et renforce la transmission) : renforce humeur des personnes dépressives / blocage des récepteurs muscariniques/ blocage des récepteurs alpha adrénergiques : Effet adrénolytique/ blocage des récepteurs H1 (effet sédatif) Action cardiovasculaire : effet stabilisant de membrane : bloque l'entrée des ions Na ⁺ (conductance sodique entrante) lors de la phase 0 du PA : inhibe la dépolarisation (troubles cardiaques)
Symptomatologie de l'intoxication	Signes +++ de l'orientation diagnostic : Signes anticholinergiques périphériques : signes neurovégétatifs inconstants et sans gravité : mydriase/ sécheresse buccale/ troubles de l'accommodation/ rétention aigue d'urine/ constipation/ diminution du péristaltisme intestinal/ tachycardie sinusale Temps de latence : 1 à 4 heures : Signes anticholinergiques centraux : syndrome confusionnel : tremblements, agitation, délire, dysarthrie/ somnolence à coma de courte durée (<24 à 36h) peu profond, hypertonique avec hallucinations, convulsions (fréquent) par diminution du seuil épileptogène/ rhabdomyolyse possible due aux convulsions/ syndrome pyramidal : hypertonie musculaire, hyper-réflexie ostéotendineuse, myoclonies/ réveil progressif : confusion, agitation... ENCEPHALOPATHIE ANTICHOLINERGIQUE = Temps de latence : syndrome confusionnel/ syndrome anticholinergique / syndrome pyramida Signes respiratoires : Dépression respiratoire modérée Manifestations cardiovasculaires : Dose <1 g : tachycardie sinusale/ Dose >1,5 g : CARDIOTOXICITE DIRECTE par EFFET STABILISANT de MEMBRANE : ECG : allongement QRS/ allongement QT/ Troubles conduction AV/ Torsade de pointes/ Action inotrope négative et perturbations hémodynamiques : hypoTA, Insuffisance circulatoire mixte cardiogénique et vasoplégique ; Temps de défaillance : <24h Décès : Défaillance hémodynamique/ arrêt cardiaque possible/ Rare si PEC adaptée, lié à toxicité neuro (peut survenir plus tard) et cardiaque/ ++ fqt si poly intoxications (BZD, IMAO...)
Prise en charge de l'intoxication	Prise en charge hospitalière : Surveillance continue de l'ECG CONDITIONNEMENT : Hospitalisation en urgence en réanimation/ Voie veineuse/ Scope (fréquence cardiaque, ECG, fréquence respiratoire, TA, pO2...)/ Intubation trachéale (libération des VAS) et ventilation assistée (cas coma ++)/ Oxygénation (masque à haute concentration avec oxygène 12-15 L/min)/ Surveillance rapprochée : gaz du sang, glycémie.... TRAITEMENT EVACUATEUR : Charbon activé (le plus tôt possible, <1h)/ Lavage gastrique (peut être retardé lié à toxicocinétique) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE : Réhydratation (Glucose et NaCl) ; Pour effet stabilisant de membrane : sels de Na molaire (bicarbonate ou lactate de na) perfusion IV lente (250 à 750 mL maximum) avec du KCl (2g/250 mL) / Torsades de pointes : sulfate de Mg/ Collapsus : NAD ou Ad (catécholamines) Pas de traitement spécifique !!! Pas de traitement épurateur/ Précautions : Si intoxication avec BZD, ne pas administrer du flumazénil
Examens complémentaires et bilan toxicologique	Bilan biologique : gaz du sang (acidose métabolique et respiratoire)/ lactates : hyperlactatémie (peu fréquent, non spécifique)/ augmentation des CPK (créatine phosphokinase) Bilan toxicologique : Classiquement en immunochimie (sérum) : bilan d'urgence même si pas d'intérêt décisionnel sur prise en charge/ Dépistage de classe/ Nombreuses interférences (phénothiazines)/ Faux négatifs (maprotiline non détectée) Confirmation/dosage : HPLC ou CPG avec nombreuses détections : UV, DAD, MS,MSMS... et FID/ Screening ou méthode ciblée : identification et dosage des métabolites
Représentants	Imipramine TOFRANIL® Cpr. (10, 25 mg) = chlorhydrate Clomipramine ANAFRANIL® Cpr. (10, 25, 75 mg) Amp. Inj. (25 mg) - Chlorhydrate Trimipramine SURMONTIL® Cpr. (25, 100 mg) Buv. = maléate, mésylate Activité intermédiaire (sédatifs et psychostimulants) R : L'imipramine a moins d'effets anticholinergiques et anti-H1 que la clomipramine Azote basique Amine III = sélectivité pour les transporteurs de 5-HT Amine II = sélectivité pour les transporteurs de NA Plus l'azote est substitué plus on se dirige vers une action anticholinergique Trois atomes de carbones (Si > 3 = toxicité) Si X en 3 = de l'inhibition de la recapture de 5-HT X = non obligatoire Deux cycles aromatiques (retrait d'un cycle = perte d'activité) CH-CH non obligatoire Possibilité de C=C Pliage : a : 55-65° / B : 40°
Clomipramine	Sels blancs ou jaunâtres solubles dans l'eau/ Absorption UV caractéristique à 250 nm/ En milieu alcalin : fluorescence bleue caractéristique/ Oxydation du cycle plus difficile que pour les phénothiazines, mais réelle/ Nécessite une protection de la lumière Métabolisation : Métabolisme hépatique rapide (déméthylation -> déméthylimipramine + hydroxylation) => / ! lors du contrôle rechercher déméthylimipramine
Autres dérivés	Moins d'effets anticholinergiques/ - de tox cardiaque/ Mirtazapine : blocage des récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 à haute dose (moins d'agitation, d'anxiété, d'insomnies et d'effets atropiniques)
Tryptilines	Dihydrodibenzocycloheptadiènes : Actif sur les douleurs neuropathiques Rigidification du système sans modification des angles α et β par introduction d'un double liaison extra cyclique - Action antihistaminique renforcée - Préviend toute action neuroleptique au profit d'une action sédative Baisse des effets secondaires et des effets indésirables (idéal en ambulatoire) Dihydrodibenzothiépinyliènes : stabilisation de l'angle de pliage a (S en 11) : Très bon AD Sédatif (++++), anxiolytique => tox cardiaque Ex : <i>Dosulépine</i> Dihydrobenzoxépinyliènes (O en 11) : Sédatif et anxiolytique Ex : <i>Doxépine</i> Dibenzoxazépines : Forme déméthylée de loxapine : Sédatif chez l non dépressifs / Sédatif + AD chez dépressives Dibenzothiazépines : ne répond pas à l'hypothèse des amines : mécanisme mal connu Induction de la recapture présynaptique de la 5-HT & A Rc glutamatergiques (NMDA) Absence d'effets anticholinergiques/ - D'E2/ Ex : <i>tianeptine</i> Risques de toxicomanie/ Levée d'inhibition chez les patients suicidaires
Dérivés anthracéniques (tétracyclique) : A comparable aux imipraminiques sédatifs AD maniable => dépression sans mélancolie vieux/ Peu de risques d'hypotension/ Séd & Anxio	Amitriptyline LAROXYL®, ELAVIL® Cpr. (25, 50 mg) Inj (50 mg), Sol. Buv. = chlorhydrate Tianeptine STABLON® Cpr. = sel sodique 12,5 mg
Indications	Épisodes dépressifs caractérisés Troubles Obsessionnels Compulsifs = TOC (clomipramine)/ Prévention des attaques de panique (clomipramine)/ Enurésie nocturne de l'enfant (> 6 ans) (imipramine, clomipramine, amitriptyline)/ Traitement de fond des migraines (amitriptyline)/ Douleurs neuropathiques (imipramine, clomipramine, amitriptyline)
Contre-indications	Glaucome à angle fermé/ Hypertrophie et adénome prostatique => Augm. rétention urinaire/ Troubles sévères de la conduction cardiaque, infarctus du myocarde récent Inhibiteurs CYP2D6 (IRS...) : ATC méts par CYP2D6=> Aug [ATC] plasmatique -> risque de surdosage -> PE Anthypertenseurs => Augm hypotension orthostatique -> PE/A prendre en compte (PC) Médicaments atropiniques (certains antiparkinsoniens...) -> PC Médicaments dim seuil épileptogène -> risque majoration 0 PE/PC
Interactions médicamenteuses	Sympathomimétiques directs ≠ crise hypertensive + troubles du rythme => déconseillé
Apparentés aux tricycliques -> 1 ^{ère} intention (sauf tianeptine risque abus et dépendance)	

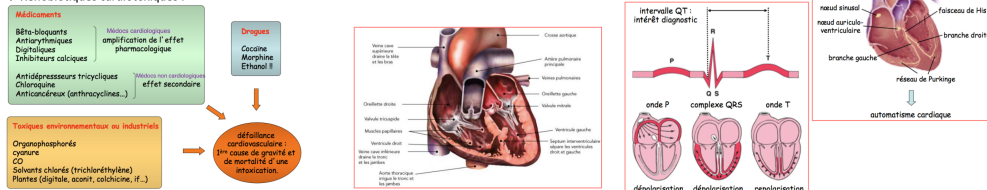
Miansérine, Mirtazapine des auto-a2 => Augm. libération NAD / Mirtazapine des héteroRc a2 => Augm. libération 5-HT / Antagoniste de Rc 5-HT2 et 5-HT3 / Tianeptine	
Indication : Épisodes dépressifs caractérisés	
IMAO -> dernier recours à cause d'EI et IM alimentaire	
Généralités, structures chimiques	IMAO non sélectifs et irréversibles : iproniazide/ Phénélzine Méca d'A : Inhibition mono amine oxydase -A : empêche dégradation NAD et 5-HT/ Inhibition de la mono amine oxydase -B : empêche la dégradation de la dopamine PK : M hépatique / Durée d'action très longue (jusqu'à 15 jours après l'arrêt) IMAO sélectifs A et réversibles : moclobémide Méca d'A : Inhibition mono amine oxydase -A : empêche dégradation NAD et 5-HT PK : Métabolisme hépatique : Demi-vie 1 à 2h/ Élimination rénale
IMAO = thyrométriques psychostimulants, euphorisants, toxicomanogènes => Episode dép caractérisés ; 2 isoformes de MAO :MAO-A => NAD et 5-HT & MAO-B => DA; Tyramine	
Sympto des intoxications	IMAO non sélectifs et irréversibles : 6 à 12 h suivant l'ingestion Dose >1,5 g engage le pronostic vital / Mortalité élevée si pas de prise en charge INTOXICATION GRAVE Coma profond hypo ou hyper tonique agité avec convulsions/ Hyperthermie/ Tachypnée Hypertension artérielle/ Troubles de la repolarisation à l'ECG IMAO sélectifs A et réversibles INTOXICATION BENIGNE que si doses > 2-3g Agitation, tachycardie, mydriase et d'hypertension/ Troubles GI : nausées/ Troubles neuro : désorientation, agitation, amnésie/ Troubles neurovégétatifs : mydriase, hyperthermie ; Troubles cardiovasculaires : hypo ou hyper TA Hyper-réflexie ostéo tendineuse ; Somnolence, altération de l'état de conscience (coma) Si >6g convulsions et rigidité musculaire/ Symptomatologie corrélée à la DOSE
« Pro-sérotoninergiques »	Excès de sérotonine par association d'IMAO avec : ADT/ ISR-S/ Li/ antimigraux (triptans)/ morphinomimétiques => CI (intoxications à doses thérapeutiques) Syndrôme sérotoninergique : troubles neuro : agitation, confusion, hallucinations, tremblements, spasmes, convulsions, coma/ troubles neurovégétatifs : fièvre, sueurs, tachycardie sinusale, hyper-réflexie, myoclonies, hypotension, diarrhées/ perturbations bio : hyperglycémie, hyperleucocytose, hypokaliémie, acidose lactique, rhabdomyolyse/ avec éthanol et stupeur : majoration convulsions, hyperthermie, dépression respiratoire/ avec les aliments contenant de la tyramine (banane, chou, hareng, fromage) potentialisation de l'action hypertensive « cheese effect » (IMAO inhibe dégradation de la tyramine amplifiant les effets sympathomimétiques)
Prise en charge	TRAITEMENT EVACUATEUR : Charbon activé (décontamination dans l'heure suivant l'ingestion) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE Arrêt des médicaments IMAO : évolution favorable en 24 à 72 h ; Lié au syndrome sérotoninergique : Hyperthermie : antipyrétiques ou refroidissement par moyens physiques/ Convulsions, agitations : BZD/ HTA : antihypertenseurs/ Ttt spécifique ou épurateur : AUCUN
Chimie thé	 Inactivation des amines ingérées (ex. tyramine) Inactivation des amines endogènes (SHT, A, NA, DA) IMAO-A et B (non sélectif) Iproniazide (1957) MARSILID® Cpr. (50 mg) = phosphate IMAO-A (sélectif) Moclobémide MOCLAMINE® (cpr. 30 mg)
/! RISQUE d'hépatite fulminante (cf : fonction hydrazide) EI : Toxicité cardiaque, cérébrale et hépatique/ Hypo-hypertension/ Hallucinations, agitation/ Convulsions/ Rash cutané/ Dysurie/ Fatigue/ Constipation/ Migraine/ Troubles de la libido, ... IM : Très nombreuses (métabolisme des monamines et détoxification)/ suicidaires : Levée d'inhibition/ Réactivation des délires chez les patients psychotiques	
EI	Crise hypertensive => « crise tyramine », « effet fromage », « cheese effect » : Tyramine = inverseur des NET=> Augm NAD : Céphalée occipitale ; Raideur de la nuque ; Nausées, vomissements ; Phoboparésie ; Mydriase ; Sueurs ; Palpitations (Collapsus vasculaire ou hémorragie cérébrale) => Arrêt du traitement
CI	Insuffisance hépatique
IM	Bupropion (sevrage tabagique ; inhibiteur NET et DAT)-> crise hypertensive -> CI/ Dextrométhorphan, Tramadol -> syndrome 5-HT-> CI/ Triptans métabolisés par MAO-> HTA-> CI/ Triptans non métabolisés par MAO -> HTA-> déconseillé/ ATC, IRS, IRNA syndrome 5-HT -> CI (iproniazide) / déconseillé (moclobémide)/ Sympathomimétiques->HTA-> CI / déconseillé / PE / Aliments riches en tyramine-> CI (iproniazide) / PE (moclobémide)
IRS/ ISRS -> 1ère int	
Généralités	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) : Venlafaxine/ Milnacipran/ Duloxétine Inhibiteurs sélectifs recapture sérotonine (IRSS) : Fluoxétine/ Citalopram/ Escitalopram/ Sertraline/ Paroxétine/ Fluvoxamine :Répression de l'expression 5HT2 au bout de 2 à 3 semaines Beaucoup développés car : efficacité semblable/proche ADT/ absence de toxicité cardiaque => Indications : AD les plus prescrits ; TTT troubles obsessionnels/compulsifs ou formes timorales graves/ 1re intention chez personnes âgées polymédicamenteuses (avec pathologies cardiovasculaires) mais non conseillés chez enfants et adolescents Risque de suicide +++ avec certains ISRS chez l'adolescent/ En France, fluoxétine chez enfant dépressif
PK	IRSNa A : Biodisponibilité faible pour la venlafaxine D : Faible// Vd <ADT et IRS M : Hépatique CYP450 (CYP 2D6 pour venlafaxine en 0- desmethylvenlafaxine actif) E : Essentiellement urinaire IRSS A : Plus lente que les autres classes d'AD / Biodisponibilité de 50 à 100% D : Élevé / Molécules lipophiles M : Hépatique CYP450 avec métabolites actifs Fluoxétine et Paroxétine = inhibiteurs 2D6 et 3A4 // Fluvoxamine = inhibiteur 1A2 E : Mixte (biliaire et rénale) Sauf fluvoxamine (rénal)
Symptomatologie	Globalement bénin : Pas de pronostic vital en jeu si ingestion isolée de doses massives : troubles digestifs (nausées, vomissements)/ neuro (somnolence, convulsions)/ cardiovasculaires mineures (tachycardie, HTA)>> Évolution favorable en 24h Grave si association avec IMAO ou ADT : Syndrome sérotoninergique (formes bénignes ou graves)/ Par hyperstimulation Rc 5-HT1A/ Effet stabilisant de membrane (venlafaxine, citalopram) Diagnostic différentiel avec étologies infectieuses, métaboliques, toxiques @ syndrome malin des neuroleptiques Venlafaxine : Coma, convulsions/ Tachycardie sinusale/ Anomalies ECG significatives Fluoxétine : Signes anticholinergiques ; Si ingestion massive : allongement QT, élargissement QRS, torsades de pointes Citalopram : Tachycardie sinusale, Sinusite ECG, élargissement QRS
Prise en charge	TRAITEMENT EVACUATEUR : Charbon activé (le plus tôt possible, <1h)/ TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE : Arrêt des médicaments ISRS : évolution favorable en 24 à 72 h/ Lié au syndrome sérotoninergique : Hyperthermie : antipyrétiques ou refroidissement par moyens physiques/ Convulsions, agitations : BZD/ HTA : antihypertenseurs/ Traitement spécifique / Traitement épurateur : AUCUN/ Surveillances cardiovasculaire/ respiratoires/ neurologiques
IRS	Avantages / ATC et IMAO : Pas d'effet sur la recapture de NAD et DA/ Peu d'effets atropiniques/ Pas de toxicité cardiaque/ Pas d'effet tyramine
Syndrôme 5-HT	Surdosage ou association de médicaments 5-HT : Association de plusieurs symptômes Digestifs -> diarrhée/Végétatifs -> sueurs, hyperthermie/ Moteurs -> tremblements, convulsions/ Psychiques -> confusion, agitation, troubles de la conscience, coma/ ± Cardiovasculaires > HTA, tachycardie, allongement du QT => Arrêt du traitement => Hospitalisation : Réhydratation / agitation, convulsions : BDZ/ cyproheptadine (antagoniste H1/5-HT) => hyperthermie +++
Contre-indications	Patient avec un allongement du QT acquis ou congénital (citalopram et escitalopram)
Interactions médicamenteuses	Fluvoxamine, sertraline et escitalopram sont des inhibiteurs enzymatiques de CYP => risque surdosage des médicaments associés qui sont métabolisés par ces CYP Autres médicaments sérotoninergiques=> Augm. syndrôme 5-HT => CI / PE ; Médicaments => Dim. seuil épiléptogène & risque de majoration => PE AINS, aspirine, anticoagulants oraux => Augm. risque de saignement=> PE
Aryloxypropanamines = issues de la pharmacomodulation de la diphenyldramine Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine Milnacipran IXEL® MILNACIPRAN® 25, 50 mg = chlorhydrate Venlafaxine EFFEXOR®, VENLAFAXINE® Cpr. (37,5 mg, 75 mg, 150 mg) 225 mg = chlorhydrate Duloxétine CYMBALTA® Gél. 30, 60 mg = chlorhydrate (racémique) Douleurs neuropathiques Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, exclusivement Pas d'action sur les systèmes NA, Ach et H1 Fluoxétine Prozac® Gél. (20 mg) = chlorhydrate usage: Troubles dépressifs obsessionnels compulsifs, paniques, phobies, anxiété, stress post-traumatique, boulimie Paroxétine DEROXAT®, DIVARIUS® Cpr. (20 mg) Sol. Buvis. (10 mg/5 ml) Citalopram SEROPRAM®, SEROPRAM IV® (Hôp.) Cpr. = bromhydrate Inj. = chlorhydrate Escitalopram SEROLEX® Cpr. 5, 10, 15, 25 mg Buvis. = oxalate (20 mg/mL)	

Monoxyde de carbone	
● Agent chimique incolore, inodore et très toxique → TUEUR SILENCIEUX/ intoxication au CO = collective : 1^{ère} cause : accident en milieu CO émane de la combustion incomplète du Carbone par un atome d'oxygène : C + 1/2 O2 → CO GAZ ASPHYXIANT : Densité proche de l'air (d= 0,97) => diffusion facile dans air, hauteur & sol/ +++ inflammable => mélanges explosifs avec air/ +++ réducteur/ Masques à cartouches d'hopcalite (oxydes métalliques) Au quotidien, le CO est d'origine naturelle ou anthropique : → Origine naturelle : Photodissociation du CO2 en haute altitude, volcanisme, gaz des marais, formation naturelle dans organisme (ouverture du cycle de l'hème => production de CO=> taux physio de CO de 1 à 2%) → Origine anthropique : Industrie (matériau, incendies dans les mines), Environnement (transport urbain, rejets industriels et incendies), et domestique (chauffe-eau, groupes électrogènes, tabagisme !!)	
Devenir du CO dans l'organisme : ADME	
Absorption	Absorption rapide par voie pulmonaire => diffusion très rapide au niveau de la barrière alvéolo-capillaire ; Favorisée par des rythmes respiratoires et cardiaques élevés (enfant, sport, animaux)
Distribution	Fixation sur les protéines héminiques : Hb, myoglobine et enzymes héminiques (cytochrome aa3, catalase, peroxydase) CO a une forte affinité pour l'Hb foetale par rapport à l'Hb de l'adulte : Intoxication et la détoxification seront par conséquent plus lentes chez le foetus.
Métabolisme	Une faible proportion peut être transformée en CO
Élimination	Air expiré, 1/2 vie d'E dans l'air ambiant : 4 à 5H (E complète en 12H) ; t1/2 peut être modifiée par l'oxygénation => important pour le TT ! (oxygénothérapie normobare/oxygénothérapie hyperbare)
Mécanisme d'action toxique	
Ce mécanisme de décompose en 3 points : 1. Diminution du transport de l'oxygène dans le sang HbO2 + CO ⇌ HbCO + O2 Action toxique car affinité de l'Hb pour le CO : 210 fois > à son affinité pour l'O2. Formation de carboxyhémoglobine : LIAISON STABLE, mais REVERSIBLE. La loi d'action de masse reliant les taux d'HbO2 et d'HbCO en fonction des pressions partielles et du coefficient 210 est à connaître : $M = \frac{[HbCO] \cdot P_{O_2}}{[HbO_2] \cdot P_{CO}} = 210 \qquad [HbCO] = \frac{210 \cdot [HbO_2] \cdot P_{CO}}{P_{O_2}}$ 2. Diminution du transport de l'O2 vers les tissus : Présence de CO diminue de 50% la capacité de transport de l'O2 => importante diminution de la perfusion tissulaire → HYPOXIE 3. Fixation sur les structures héminiques : Sur la myoglobine (affinité de la myoglobine/ CO 40x > affinité pour l'O2 → Dissociation de MbCO plus lente que celle de MbO2) → Diminution de l'oxygénation du tissu musculaire (myocarde) et aggravation de l'hypoxie/ Sur les cytochromes de la chaîne respiratoire → Blocage de la chaîne respiratoire, aggravation de l'hypoxie et formation de radicaux libres	
Clinique de l'intoxication	
Intoxication aiguë	Phase de début d'intoxication : Violentes céphalées, asthénie, vertiges/ Tb digestives (nausées, vomis , SANS DIARRHÉE)/ Tb de l'humeur (ébrété) / Tb du comportement (syndrome confusionnel)/ Tb visuels Phase d'état : Troubles végétatifs : Hyperthermie souvent Troubles neurologiques : Perte de connaissance, coma hypotoniques (trismus, convulsions), parfois signes de localisation (babinski unilatéral, Tr crêbelleux, sphinctériens, pupille RAS) Troubles cardio-vasculaires : HTA, TC, Ischémie myocardique, troubles de repolarisation, hypotension et collapsus (rare) Tbs respi : Pausés, encombrement, fausses routes car vomissements + troubles de conscience, hypercapnie, OAP hémodynamique par remplissage mal contrôlé, OAP lésionnel, paleurs et cyanoses Troubles musculaires : Rhabdomyolyse (due à la chute lors de la perte de connaissance + due à l'intoxication) Signes cutanés : Teinte cochenille, placards erythémateux (des signes de gravité, car rares et taux très élevés de CO chez l'enfant), sueurs, phlyctènes (vésicules) aux points de pression
Paraclinique	Biologie • Augmentation des CPK, du K+ (Rhabdomyolyse avec ses risques sur la fonction rénale), • Acidose métabolique ou mixte (augmentation des lactates), • Hyperglycémie avec glycosurie, • Augmentation des transaminases (25%) , baisse de la calcémie. • Hyperleucocytose. Signes EEG • Tracé lent diffus, parfois asymétrique, • Tracé irritatif • avec bouffées paroxystiques de grande amplitude • Pointes ondes localisées ou diffusées.
Évolution de l'intoxication	MORT, dans 20% des cas à coma prolongé/ ou récupération complète sans séquelle/ ou récupération immédiate avec séquelles neurologiques (syndrome parkinsonien, hémiplegie, neuropathies périphériques ...) / \! SYNDROME POST-INTERVALLAIRE : récupération après un temps de latence de séquelles neurologiques : 2 à 40 jours ; fréquent chez la personne âgée. Corrélation entre le pourcentage d'HbCO dans le sang et les signes cliniques observés : 1-10% : Céphalées modérées à l'effort / 10-30% : Céphalées importantes 30-40% : Céphalées, nausées, vomissements, PERTE DE CONNAISSANCE > 60% = Coma, convulsions, défaillance resp., DC NB1 : Le fumeur (20 cig/j) a un taux physiologique plus élevé (5%) que le non-fumeur (1 à 2%) Intoxication chronique : Organes les plus concernés par l'hypoxie : COEUR et le CERVEAU => SNC : Troubles caractériels et troubles de la vigilance => syst. CV : HbCO favorise fixation du cholestérol sur la tunique internd des petites artères, troubles vasculaires de type athéromateux. Intoxication chez la femme enceinte : CO passe la barrière foeto-placentaire, affinité de l'HbF pour le CO> Hb adulte, signes cliniques de la mère ne présagent pas de la gravité de l'intoxication du foetus (et inverse), SYSTEMATIQUEMENT FEMME ENCEINTE SOUS OXYGENOTHERAPIE HYPERBARE !
Traitement	
Éviction victime du lieu d'intoxication (sauveteur : masque cartouches d'hyocalite ou à adduction d'air = ARI) ; Rester conscient du risque de suraccident car athmosphère explosif riche en CO Maintenir fonctions vitales déprimées : Intubation, ventilation assistée (si coma), remplissage vasculaire, et drogue inotrope si nécessaire Faciliter dissociation de l'HbCO : OXYGENE = ANTIDOTE ; Oxygénothérapie aussi précoce que possible. => Oxygénothérapie normobare : signes cliniques modérés/formes bénignes : Masque/tente (enfant), intubation et ventilation contrôlée (si coma) / Oxygénothérapie hyperbare : grossesse, coma ou perte de connaissance initiales, signes neuro : Masque, caisson hyperbare/ Augm vitesse dissociat° HbCO + qtt O2 dissout ds sang	
Dosage du CO dans l'air et le sang	
Dosage dans l'air : Intérêt diagnostique & préventif Méthode colorimétrique basée sur les propriétés réductrices du CO $5CO + I_2O_5 \longrightarrow 5CO_2 + I_2$ Seuil de détection de 10 ppm Apparition d'une couleur brun-vert Principe du tube Dräger Méthode spectrophotométrie basée sur l'A de rayons IR par CO : 3 bandes d'absorption : 2,2 ; 4,5 et 4,6µm Méthode électrochimique : basée sur la mesure d'un courant généré par l'oxydation du CO	Dosage dans le sang : Méthode destructrice : Dosage du CO après dénaturation de l'HbCO Spectrophotométrie IR gaz extraits du sang (Méthode de Boudène: hémolyse, libé CO, dosage en IR du gaz) Colorimétrie après microdiffusion : libé CO et dosage colorimétrique après réduction du Palladium CO + Pd2+ + H2O CO2 + Pd + 2H+ Résultats exprimés en ml de CO /100 ml de sang, et ne renseignent pas sur le taux d'HbCO Il faut déterminer en parallèle le taux d'hémoglobine, Le pourcentage de carboxyhémoglobine étant donné par la formule suivante $\% HbCO = \frac{CO \text{ (ml/100ml de sang)} \cdot 100}{1,46 \cdot Hb \text{ (g/100ml de sang)}}$ Méthode non destructrice : déterminer le % de carboxyhémoglobine par spectrophotométrie uv-visible
Prévention des intoxications au CO	
1) Prévention collective 1.Réduire à la source : ✓ Eviter le ralenti génère du CO / ✓ Entretien et réglages du moteur ✓ Privilégier engins pneumatiques ou électriques, si moteur thermique privilégier le 4-temps (mieux que 2 temps) avec carburant type diesel (essence produit plus de CO) ✓ Captation à la source des gaz d'échappement 2. Adapter la ventilation générale (respect prescriptions aménagement locaux) 3. Contrôles réguliers d'atmosphère (détecteur mural à hauteur des voies aériennes) et une détection continue avec un système d'alarme (seuil 50ppm) 2) Prévention individuelle : Information et formation du personnel « petit engin à moteur thermique + espace confiné = intoxication oxycarbonée » Disposer d'appareils respiratoires autonomes si urgence. 3) Prévention médicale Visite d'embauche : écarter du poste les sujets les plus sensibles (coronariens). Surveillance médicale spéciale des sujets exposés: Interrogatoire + examen clinique orienté sur organes cibles complétés par bio métrologie (dosage sanguin HbCO/dosage CO dans air expiré en fin de poste.	Mesure médico-sociale Plan national santé-environnement depuis 2005 (piloté par INVS) Prévenir obligatoirement la DDASS (alerte immédiate d'éviction et épidémiologie) Prélèvement d'atmosphère écartera ou affirmera, dans les circonstances identiques à celles de la découverte des malades, la source du CO. Réparations obligatoires avant toute remise en service des installations. Réparation Intoxications aiguës prises en charge comme accident de travail, Intoxications subaiguës sont prises en charge au titre du Tableau 64 des maladies professionnelles, qui exige une concentration min de 50 ppm de CO et un taux sanguin ≥ 1,5 ml de CO pour 100 ml de sang. Campagne d'information Messages d'information en début d'hiver (radio) Plaquettes informatives, conseils Législation : Maladie professionnelle n°40 (régime agricole) n°64 (régime générale) Dépistage du syndrome post-intervallaire : Visite médicale conseillée 3 semaines après l'intoxication

Cardiotoxicité

Cardiotoxicité = 1^{re} cause de mortalité mds. Médocs cardiotoxiques : la dose fait le poison car **marge thérapeutique très étroite**

- **Lésions primitives** (liées au surdosage des médocs) ou secondaires à l'atteinte d'autres organes
- 2 types de **cardiotoxicité** : **constantes** (= statistiqmt, si dose ↑ => tox dans la majorité des cas) et **inconstantes** (= besoin d'un grand nb de sujets pour voir voir toxicité => après AMM)
- **Lésions : fonctionnelles** (touche fctcs cœur, atteintes aiguës avec tbles rythme et contraction) et **morphologiques = lésionnelles** (modif° histo et anatomiq dans **myocardites, cardiopathies** => associés à une toxicité chronique/ Xénobiotiques cardiotoxiques :



Rythme cardiaque et électrophysiologie : Nœud sinusal déclenche PA à transmiss° à l'OD puis OG -> cellules contractiles. Influx freiné au nœud auriculo-ventriculaire => oreillettes ont tps de se contracter et bien éjecter le sang dans les ventricules avant que ceux-ci ne se contractent. Puis fibres de Purkinje à signaux électriques déclenchent contract° du V.

Onde P = dépolarisation auriculaire/ **Complexe QRS** = dépolarisation ventriculaire/ **Intervalle PQ** = temps de conduction auriculo-ventriculaire/ **Segment ST** = plateau de repolarisation

⇨ **Allongement du QT et QRS à incidence sur cardiotoxicité**

Normal : 60-70 batt/min chez adulte ; 110-120 batt/min chez enfant

Troubles du rythme = arythmie => résultat de altérat° automatique conduction et de la dépolarisat° en des sites anormaux/ **Symptomatologie** : tachycardie = ↑° FC ; bradycardie = ↓° FC ; fibrillat° auriculaire = dépol° incoordonnée de l'oreillette et mauvais remplissage des V ; fibrillat° ventriculaire = V inefficaces en tant que pompe ; Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) : pas coordinat° O/V

Principaux cardiotoxiques provoquant des troubles du rythme :

- **Stimulants adrénergiques directs** (ergotamine, dobutamine, catécholamines) ou indirects (éphédrine, amphétamine, cocaïne)
- **β-bloquants** : bradycardie + BAV
- **Antihypertenseur centraux** : ↓° tonus sympathique par action sur SNC (ex : clonidine)
- **Antiarythmiques** : ↓° courant Na+ rapide (classe I avec quinidine, lidocaïne)
- **Glucosides cardiotoniques** : inhibiteur pompom ATPase
- **Antagonistes calciques** : bloque canaux Ca2+ lents
- **Produits bloquant les canaux K+ (HERG)** : allongement espace QT (Terfenadine °)
- **Psychotropes** : effet quinidine-like (antidépresseurs tricycliques : imipramine...) ; hypertension (IMAO + tyramine)
- **Métaux** : action sur canaux Ca2+ (strontium, barium...)
- **Hydrocarbures halogénés** : sensibilisation aux arythmies (Chloroforme, CCl4, trichloroéthylène)

3 types de troubles du rythme :

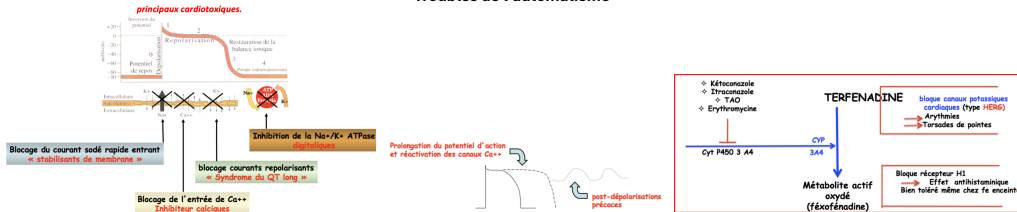
- **Anomalie de l'automatisme** : hypokaliémie, ischémie, stimulation nerveuse. Toxiques : terfenadine, strontium, barium, Bloqueur canal HERG à QT Long
- **Troubles de la conduct°** : ralentissement conduct°, phénomène de réentrée. Toxiques : glucosides cardiotoniques.
- **Sensibilisation aux arythmies**, troubles de la conduction. Toxiques : Chloroforme / amines vasopressives

Troubles cardiaques d'origine toxique

1) Troubles fonctionnels

Sur le rythme

Troubles de l'automatisme



Troubles de l'automatisme reposent sur les **perturbations des canaux ioniques**.

- o **Canaux Na+ : Stabilisants de membrane** : Blockage du courant sodique entrant => altération de tt les mvt ioniques en général => **stabilisation de la mb**

Blockage canaux Na+ => **blockage courant sodé rapide entrant** ; ↓° de la vitesse maxima d'ascension ; ↓° de l'amplitude du PA ; ↓° vitesse de dépolarisat° lente ; ↑° du seuil

de dépolarisation rapide ; ↓° entrée Ca2+ en phase 2 et ↑° sortie par pompe Na+/Ca2+

⇨ **Effet chronotrope négatif** (bradycardie par ↓° de l'automatisme), **dromotrope négatif** (à tt les étages), **inotrope négatif, pro-arythmogène** (allongmt QT, phénomènes de réentrée), **vasodilatation** (par blockage flux calcique de la cellule musculaire lisse). Cas très difficile à gérer pour les réanimateurs car effet pro-arythmogène entraine arrêt total du cœur ainsi que des cst cardiaques, vasodilatation trop importante pour administrer des molécules antidotes => **AD polycycliques** (imipramine, clomipramine, maprotiline), **antipaludéens** (chloroquine, quinine), **β-bloquants** (propranolol, acébutolol...), **anti-arythmiques classe I** (quinidine, lidocaïne...), **antalgique** (dextropropoxyphène), **carbamazépine**.

⇨ **Clinique** : ECG : élargissement du QRS (signature de l'effet stabilisant de mb) + allongmt QT (moins spécifique) + BAV + collapsus mixte cardiogénique et vasoplégique et dans les formes graves : syndromes neuro (coma convulsif), pulmo naires (SDRA retardé à hémorragie alvéolaire), métabolique (hypokaliémie, acidose lactique), CV (choc cardiogénique, FV)

- o **Blockage canaux Ca2+** : Blockage canaux calciques à impact sur la repolarisation. Inhibiteurs calciques : dihydropyridines (nifédipine, amlodipine), vérapamil, diltiazem. Le vérapamil est le + cardiotoxique à hypotension, bradycardie, BAV jusqu'à l'arrêt cardiaque

- o **Perturbations des canaux K+ (HERG)** : Canaux K+ HERG (gène HERG) altérés à prolongat° QT sur ECG = **syndrome du QT long** => potentiellement mortel (si suivi de torsades de pointe) => il faut prouver pdt test de pharmacoc que cet allongmt n'est pas toxique. Un élargissement du QT ne veut pas dire toxicité, c'est un biomarqueur des risques de cardiotoxicité. /!\ ++ avec médoc qui n'ont pas l'indicat° CV. **Facteurs favorisants** : femme, hypokaliémie, bradycardie à risque de torsade de pointe (QT) ↑.

Terfenadine (anti-histaminique) : retiré du marché car effets toxiques liés au blockage des canaux HERG (TDP + arythmie). Molécule toxique oxydée par CYP3A4 en un métabolite actif non cardiotoxique = féoxénadine (cardiotox non identifiée chez animaux car ne survient que si modif° du métabolisme). Modif° par :

- Interaction médicamenteuses : souvt prise en assoc° avec kétoconazole qui inhibe les CYP à ↑° molécule toxique

- Jus de pamplemousse = inhibiteur enzymatique puissant (/!\ 1 verre + médoc = inhibi° CYP3A4 à C°x5 terfenadine)

Certaines molécules peuvent induire des TDP avec tachycardies ventriculaires à peut devenir fibrillat° V à mort subite.

Troubles de la conduction

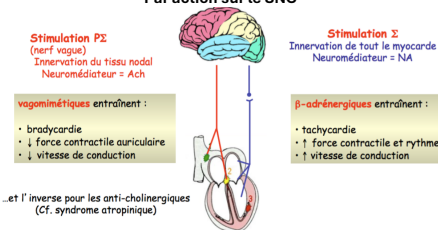
= anomalies de propagation de la dépolarisation à BAV, blocs de branches par arrêt de conduct° et phénomènes de réentrée (onde plus monodirectionnelle et une même zone peut recevoir 2 ondes. Digitaux à forte dose à peuvent induire ces phénomènes à potentiellement mortels par arrêt cardiaque.

Sensibilisation aux arythmies

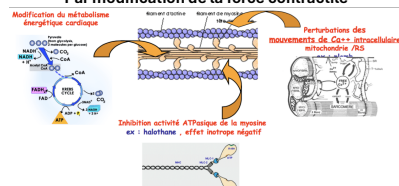
Dichlorométhane, chloroforme même à faible dose à sensibilisation à d'autres molécules : amines (Ad, Nad => utilisé théoriquement pour sauver la personne donc intox° difficile à gérer) + favorisation des phénomènes de réentrée et trouble de la conduction

Sur la contraction cardiaque

Par action sur le SNC



Par modification de la force contractile



Toute molécule qui modifie le métabolisme énergétique (action sur les ATPases) mais surtt sur Ca2+ intracellulaire et mitochondriale/RS à conséquences cardiaques. Halothane = anesthésique à nbx morts suite à la cardiotoxicité.

2) Troubles Morphologiques ou lésionnelles

Altération du muscle cardiaque par ischémie, nécrose, cardiomyopathie.

- **Myocardite** = inflammation aiguë du muscle cardiaque :

	Myocardite immuno-allergique	Myocardite toxique
Généralité	= réact° d'hypersensibilité (xénobiotique haptène). Non dose-dpt. Infiltrat° de lymphocytes, éosinophiles etc, cytolyses localisées	Toxicité directe du chimique (EROs, apoptose, nécrose) Dose dpt, infiltrat° de lymphocytes, neutrophiles etc, foyers multiples de nécrose + fibrose (cicatrisat°)
Toxiques	Pénicilline, phénybutazone, MeDOPA	Doxorubicine (anthracycline), 5-FU

- **Cardiomyopathie dilatée** : atteinte chronique de la fct° contractile ventriculaire (cardiomyopathie hypertrophique globale) à anthracyclines (anticancéreux) où 20% de mort dus au ttt et non du cancer, éthanol en chronique, cocaïne, ATD, médiateur. Les produits doivent être utilisés régulièrement (dose cumulée toxique)

1) Mécanismes pharmacologiques : toxicité fonctionnelle			
	Mécanisme d'action	Symptomatologie	Traitements
Digitalique	Intox^o grave à 20% mortalité => intox^o dangereuses car faible index thérapeutique (dose toxique 2-3mg adulte = 10 cpé digoxine à 0,25 mg) et variabilité interindividuelle avec intox^o accidentelle (enfant : erreur, IR : surdosage) à /\ suivi thérapeutique. 1. Inhibition pompe Na/K ATPase à $\uparrow$ Na⁺ intracellulaire à inversion échangeur à côté. 2. Inversion échangeur à $\uparrow$ Ca²⁺ ICr => $\uparrow$ Ca²⁺ + Na⁺ ICr et K⁺ ECr : caractéristique phase d'intox^o 1)-inhibition pompe Na⁺/K⁺ : ATPase 2)-Inversion de l'échangeur → Augmentation Ca²⁺ Intracellulaire => Renforcement effets <3 des digit. avec inotrope +, chronotrope +, dromotrope -, bathmotrope +	→ Effets extracardiaques précoces (<6h) Troubles digestifs • Anorexie • Nausées • Vomissements • Douleurs abdominales • Diarrhées Troubles neuro-sensoriels (action directe sur le SNC) • Vertiges • Céphalées • Vision colorée en jaune Signe biologique : Hyperkaliémie (non constante) Complications neuro-psychiatriques • Myalgie • Agitation avec angoisse • Confusion mentale • Hallucinations • Délirium aigu Selon : • Le niveau d'intoxication • Des variabilités interindividuelles Vision jaune => surdosage. Gravité peut être amplifiée en cas d'hyperkaliémie. → Effets cardiaques retardés (>6h) : Act^o sur le PA + post-dép^o : action sur SNA ($\downarrow$ tonus Σ, $\uparrow$ tonus vagal) => Induct^o de troubles de l'automatisme (format^o foyers ectopiques) + de la conduct^o (phénomènes de réentrée) à bradycardie sinusale, BAV, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire. ⇒ Sur ECG : sous-décalage de ST = cupule digitalique (signe le surdosage) Facteurs de gravité (FG) : C^o en digitiques à pas FG en elle-même car tjs variabilité inter-indiv. Mais cupule digitalique (ECG) + vision jaune => signe intox^o. FG : âge (>60 ans), sexe (++H), hyperkaliémie signe forte intox^o, hypokaliémie = FG, IR ($\uparrow$ 1/2 vie), BAV associé au décès.	Ttt spécifique = immunothérapie anti-digitalique : DIGIBIND[®] : ⇒ Fragments Fab bloquent digitalique en excès => lib^o sur Na⁺/K⁺ ATPase + dissoc^o de la liais^o aux prot plasmiques à Élim^o urinaire du complexe immun. Calcul de la dose à partir de la kaliémie, ECG, signes cliniques. - Évacuateur : seultmt dans phases précoces : lavage gastrique, charbon activé (car cycle entéro- hépatique) Épuration : épuration extrarénale (EER) inefficace (sauf si hyperkaliémie) - Symptomatique : Correct^o troubles hydro-électrolytiques (dyskaliémies : KCl ou EER) « correction des tbles électrolytiques en corrigeant notamment le K⁺ dont les variat^o importantes sont toxiques pour le <3 » Anti-arythmiques : atropine si bradycardie, lidocaïne si troubles ventriculaires Entraînement électrosystolique (EES) - Antidote spécifique : digibind[®] (si antidote non dispo : EES + anti-arythmiques)
Anti-arythmique	20-30% de mortalité, toxicité ≠ selon surdosage ou dose pharmaco (pas mêmes cibles pour ATD (K⁺ en thérapeutique / Na⁺ en surdosage). Stabilisant de mb = quinidine-like = anesthésique local. Blocage du courant Na⁺ à perturb^o Na-K-ATPase à $\downarrow$ Ca avec vasodilatat^o + arrêt cardiaque à $\neq$ niveaux + effets arythmogènes.	Effets toxiques cardiaques rapides : 4-5h après ingestion. -Etat de choc cardiogénique : arrêt cardiaque à tt les nivx -Troubles conductifs : allongement du QT + élargissement QRS (spécifique des stabilisants de mb) -Troubles du rythme : torsades de points + FV à mort rapide (28% de décès) -Troubles respiratoires, neurologiques, métaboliques	Correction tbles électrolytiques en corrigeant notamment le K⁺ dont les variat^o importantes sont toxiques pour le <3 - /\ Ttt évacuateur/épuration avec lavage gastrique +/- charbon activé si patient arrive suffisamment tôt - Bicarbonate ou lactate de sodium molaire => réactivat^o canaux sodiques => amélioration QRS visible à l'ECG - Catécholamines - Glucagon pour les bétabloquants - EER selon le toxique - Assistance circulatoire : ECMO = circulation extracorporelle -> contrôle pression dans circulation périphérique -> contrer vasoplégie empêchant administration du ttt Conclusion : sauver patient en donnant catécholamines grâce à circulation extracorporelle, dans centres spécialisés + sels de sodium MOLAIRE (concentrat^o importante).
Anti-paludéens	Nbx suicides : BZD + nivaquine Dosage nivaquine : test de molécules autofluorescentes dans les urines à métabolite de la nivaquine est autofluo (non spécifique car certains ATB ou anticancéreux +). À partir de 2g : dangereux (20 cpés) or 100 cpés de nivaquine par boîte. Autres cas : patients pensent que c'est un ATB à avalent une bonne dose car flème de continuer sur pls jours, même cas avant de prendre l'avion	PK : A rapide, E rénale lente (détectable jusqu'à 100j après ingestion) Apparition très brutale => Flou visuel avec petites étoiles qui apparaissent : svt 1h après à très précoce par rapport aux signes cardiaques (4-6h après) + le temps passe, + on s'approche des troubles cardiaques + la dose est élevée, + on s'en approche rapidement [] song 6 μmol/l 12 μmol/l 25 μmol/l Signes neurosensoriels : précoces (dès la 1ère heure) • céphalées, vertiges, acouphènes, hypacousie • oculaires : $\downarrow$ acuité visuelle, vision floue, scotomes, cécité transitoire • diplopie, ophtalmie, strabisme • évolution vers coma rare (10%) Troubles digestifs : transitoires • Nausées • Vomissements Troubles cardiovasculaires : • chute de la pression artérielle • ECG : ondes T plates, allongement du QT et du QRS • Blocs de branche, blocs AV • Torsades de points (risque d'arrêt cardiaque) Troubles respiratoires : • Hypoxie • SDRA Signe biologique : Hyperkaliémie parfois sévère (0,8 mM)	Urgence toxico : pronostic dpt délai de prise en charge - Évacuateur : (si précoce) : lavage gastrique, charbon actif - Épuration : inefficace - Symptomatique : adrénaline (cardiotonique de choix), sels molaires de Na si troubles de la conduct^o, KCl si hypokaliémie, ventilation mécanique + oxygénothérapie - Spécifique : « antidote » = diazépam + toxicité CV à Mortalité est passée de 90 à 20%
Anti-Hist	Terféndadine : bloque les canaux K ⁺ (voir cours au dessus) à jus de pamplemousse augmente sa toxicité en empêchant sa métabolisation		
2) Mécanismes par interaction non spécifique avec un composant endogène : toxicité lésionnelle (morphologique)			
Anthracyclines	- Anticancéreux, toxicité directe (aussi avec EtOH, doxorubicine) à nécrose cardiaque par un stress oxydant : toxicité chronique (au long terme). - Prod^o d'une semi-quinone à ion superoxyde. - Toxicité vient du système en boucle -> qd dose cumulée au-delà d'une certaine dose-> système incontrôlable à cardiotoxicité via destruction du <3 cellule par cellule - Toxicité : - Aiguë : Trouble de la repolarisation, Allongement QT - Subaiguë : Péricardite - Chronique : Insuffisance cardiaque congestive, apparition jusqu'à plusieurs années après ! Ttt associés possibles : comme les chélateurs de fer à augmentent la marque de sécurité du médoc.		
Dérivés amphétamines	Médiator [®] = benfluorex à indication adjuvant ttt diabète et anorexigène amphétaminique		
Ethanol	Consommation d'éthanol > 90mg pendant 5 ans -> apoptose induite par l'EtOH et ses métabolites (acétaldéhyde) avec $\downarrow$ capacité de contraction des myocytes-> hypertrophie des myocytes (réactionnelles)-> cardiomyopathie, IC (si consommation d'EtOH pendant 15 ans encore)		
Allylamine	Métabolite toxique = acroléine à stress oxydant		
Exploration de la cardiotoxicité			
Exploration fonctionnelle : ECG, échographie cardiaque, mesure de la FEV (fraction d'éjection ventriculaire), biopsie endomyocardiaque pour évaluer la fibrose			
Biomarqueurs de l'ischémie et de la nécrose myocardique : LDH, ADAT, CPK (protéine du métabolisme énergétique), troponines (cplx protéiques des fibres <3, troponine I et T spécifiques du myocarde, nécrose +++, très précoce), BNP ou NT-proBNP (N-ter BNP) (témoin d'une atteinte ventriculaire, stress myocardique sans nécrose)			
Traitement (+++++)			
Épuration/évacuateur	Symptomatique	Spécifique	
Charbon activé : ds les 2h suivant l'ingestion, doses répétées pour les formes LP	Intubation/ ventilation assistée (si coma, convuls ^o ou détresse respi)	Pas d'antidotes spécifiques pour la plupart des cardiotoxiques (Sauf Ac anti-digitaliques)	
EER : intérêt limité car PA souvent liposoluble	Remplissage vasculaire		
	Alcalinisation si acidose métabolique		
	Catécholamines (adrénaline, isoprénaline, dobutamine...)		
	Sels molaires de sodium : Arythmies		
Conclusion			
• De nb classes de cardiotoxiques : En cardiologie : antiarythmiques, digitaliques/ Hors cardiologie : antidépresseurs tricycliques, antipaludéens (chloroquine/ quinine)			
→ Toxicité constante (le + courant) et inconstante/ Toxicité aiguë (fonctionnelle) ou chronique (lésionnelle/morphologique)			
TRAITEMENTS : peu de traitements spécifiques sauf : Diazepam / Chloroquine († 90% -> 20%) / Sels de Na MOLAIRE (si arythmie et perturbations canaux Na – ex stabilisant de Mb)/ Glucagon / β -bloquants / Ac Digibind / digitaliques => Importance du ttt symptomatique (rééquilibrer ions exCa ²⁺ / K ⁺ / Entraînement => Sonde endocavitaire /ou assistance circulatoire (ECMO)=> DONC SUIVI et dosage molé (digitaliques)			

Intoxication et addiction aux opiacés		
Les Opiacés sont des dépresseurs du SNC. Le tramadol cause des troubles neuro-psychiques ☹️ privilégier le paracétamol codéiné. Le Dextropropoxyphène est retiré du marché utilisation Addiction = inadaptée d'une substance conduisant à une altération du fct ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins 3 des manif° suivantes, à un moment qqc d'une période continue de 12 mois : — Tolérance : besoin d'une qté + importante pour avoir l'effet désiré (effet ↓ si utilisat° continue) — Syndrome de sevrage : même substance utilisée pour soulager et prévenir ce symptôme — Substance prise : qté et durée de + en + importante — Désir persistant/effort infructueux pour + ou contrôler le produit — Bcp de tps passé pour obtenir la substance — ↗ ou abandon des activités sociales/professionnelles/loisirs — Poursuite de l'intoxication malgré la connaissance du pb physique ou psychique		Opiacés = dérivés alcaloïdes opium : Alcaloïdes naturels = morphine - codéine/ Dérivés synthétiques morphine : mépéridine, méthadone, pentazocine/ Dérivés hémi-synthétiques morphine : héroïne, hydromorphone, oxycodone OMS PALIER 3 Morphine Fentanyl, hydromorphone Oxycodone, Nalbuphine <i>Morphiniques puissants</i> PALIER 2 - Codéine - Tramadol - Dextropropoxyphène (retiré du marché) <i>Morphiniques Faibles + paracétamol</i> PALIER 1 Paracétamol A.I.N.S. Néfopon Aspirine <i>Non morphiniques</i>
Analgésiques morphiniques		
Opium	Exsudat laiteux desséché du <i>Papaver Somniferum</i>. Morphine, Héroïne et codéine = structures très proches 3 groupes de dérivés morphiniques : - Agonistes purs : morphine et dérivés morphinomimétiques = alcaloïdes de l'opium (morphine, codéine), dérivés hémi-synthèse (héroïne), péthidine, dextromoramide, méthadone, dextropropoxyphène, tramadol, molécules anesthésiques (phénoépéridine, fentanyl, alfentanil, sufentanil) - Agonistes-Antagonistes : utilisés avec +/- mêmes propriétés que morphine mais lorsqu'ils lui sont associés => susceptibles de s'opposer à ses effets : Agonistes-antagonistes : pentazocine, nabalpine, nalorphine/ Agonistes partiels : buprénorphine ss forme de Subutex (substitu°/sevrage), Temgésic (antalgique) - Antagonistes purs : naloxone, naltrexone	STRUCTURE DE LA MORPHINE ET DE SES DÉRIVÉS
Effets toxico-manogènes des morphiniques	Tolérance : nécessité d'↑ les doses pour maintenir l'effet (analgesie, euphorie, dépression respiratoire). L'apparition de la tolérance se fait par des mécanismes subcellulaires (adaptat° activité adénylcyclase). Tolérance physique aux morphiniques : normale, facilement réversible et doit être prise en compte dans l'adaptation des posologies. Elle n'est pas synonyme d'assuétude (toxicomanie). Il existe 2 seuils : analgésique et toxique. Il faut toujours se placer entre les 2. Dépendance : - il y a de douleurs, + la dépendance apparaît. La dépendance physique est l'adaptation neuronale aux morphiniques. Elle est caractérisée par le syndrome de sevrage en cas d'absence de la molécule sur les récepteurs du thalamus et du tronc cérébral. Assuétude (craving) = comportement compulsif d'un organisme, même face à des conséquences négatives. Pour une drogue : perte de contrôle de sa consommation résultant d'une perturbation du système de récompense. Assuétudes naturelles : nourriture, eau, sexe (kssss). Toxico : appétence pour drogue supérieure sur les assuétudes naturelles.	
Peptides morphinomimétiques	= Endorphines et enképhalines. L'effet de renforcement des drogues (opiacés, cocaïne, alcool etc) passe par le réseau dopaminergique du système de récompense. Interaction des endorphines et enképhalines avec les récepteurs μ et δ du système de récompense => ↑° libé dopamine + initiation processus dépendance et de renforcement. Rq : des endorphines naturelles (pour la satiété) ne se fixent pas sur les mêmes récepteurs du système de récompense que les opiacés de synthèse ☹️ récompense et EI différents.	
Rc aux opiacés	Morphine et les opiacés agissent sur des récepteurs spécifiques dont 3 classiques et séquencés : δ, μ, κ; chacun avec des ss-types. Plus récemment : nouveau type de récepteur identifié = récepteur-orphelin aux opiacés ORL1 (opioid receptor- like). Autres Rc existent ε, λ, ι, ξ mais moins bien caractérisés	
Législation	Ordonnance sécurisée sur un papier non lazuré : Ecriture en toutes lettres/ Durée de 14 jours avec un délivrance de 7 jours de produits maximum/ Ordonnance NOMINATIVE Le nom du pharmacien en ville délivrant les MSO Médicaments de Substitution aux Opiacés doit être inscrit sur l'ordonnance Toutes ces législations autorisent le traitements de substitution pour des personnes de plus de 15 ans volontaires et avec dépendance majeure et avérée à un produit OPIACE.	
Toxico-cinétique	— Résorption : opiacés résorbés par voie digestive, SC, IM, nasale, pulmonaire — Effet de la morphine per os < parentérale car effet de 1° passage hépatique important (IV : action rapide et dangereuse) — Distribution : morphine se fixe dans le foie, reins, poumons, franchit la BHE et la barrière placentaire — Métabolisme : hépatique, ½ vie de 3h Excrétion : urinaire, 90% de la dose excrétée en 24h avec glucuronoconjugaison +++, sulfoconjugaison et N-déméthylation	
Indications et formes d'adm°	Indications morphine : douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau + faible, douleur de palier 3 en pratique hospitalière ou en vielle, période post-opératoire, cancer Contre-indications : insuffisance respiratoire décompensée, IHC sévère, en aigu traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée Contre-indications : hypertonie prostatique, hypovolémie, syndrome abdominal, absence de naloxone et de matériel de ventilation Précautions d'emploi : ↓ poso ou espacer administration si IH ou IR et >65 ans E2 (à doses thérapeutiques) : dépress° respiratoire (très rare), somnolence, nausées, constipat°, prurit, rétent° urinaire Formes d'administration : — Injectable : chlorydrate de morphine mais ½ vie très courte (4h) -> multiples injections — Orale : skénan LP : 1/12h : ttt des douleurs chroniques Les substitutions ne marchent que pour les opiacés. PK codéine : meilleure biodisponibilité orale que morphine car l'EPPH moindre. Transformée partiellement en morphine (10%) et en dihydrocodéine (Dicodin*). — Indications codéine : ttt douleurs de palier 2/ association avec le paracétamol/ CL: Allergie à la codéine, Pathologie respiratoire, Syndrome abdominal aigu	
Toxicité	Toxicité aiguë : overdose : à partir de 50mg adulte et 1mg/kg enfant : triade : coma profond, dépression respiratoire et myosis. TTT : naloxone + ventilation assistée. Toxicité chronique : toxicomanie : 3 grands troubles Essentiellemt somatiques : infect° locales ou générales liées aux injections : hépatite, SIDA, endocardites, MST... Troubles psychiatriques : altérat° fonction des neurones. Dérivés morphiniques n'entraînent pas de psychose. Cocaïne/crack/ Cannabis/alcool => psychoses ++ ; Troubles psychiques : — Confusion mentale : tt molécule, associée à la dénutrition — Syndrome déficitaire : très rapide avec morphinomimétiques, repli sur soi, désintérêt pour autres et lui (↗° activité physique et idée). => NL — Syndrome de sevrage : Arrêt du ttt, liée à dépendance physique et psychique. Peut durer 3 à 8j -> disparit° douleurs lombaires et digestives mais asthénie/insomnie restent pls semaines. : Stade 0 : (4 à 8 heures après inject°) : Sueur/ larmoie/ bâillement/sensat° faim de drogue Stade 1 : Sensat° chaud/ froid, courbatures (Douleurs lombaires ++, Secousses musculaires/tremblements)/ Stade 2 : Nausée/ vomissements/ hyperthermie/ Stade 3 : polypnée/HTA, tachycardie/ Stade 4 : douleurs lombaires et musculaires, ne tient plus debout (recroquevillé dans un coin), déshydratation, dénutrition.	
Traitements	Symptomatique : il faut gérer l'insuffisance respiratoire => ventilation assistée Spécifique (antidote) : pour la dépression respiratoire : Nalorphine antagoniste partiel / !\ provoque apparition syndrome de sevrage. — Antagoniste pur de toutes les actions morphiniques = Naloxone / Naltrexone : antagoniste pur/ opiacés (VO efficace sur 24h) TTT du syndrome déficitaire : NL désinhibiteur benzamide : Supriride Ttt du sevrage aux opiacés : Si arrêt brutal – min 7-10j/ Sevrage contrôlé : ttt antalgique, antispasmodique et contre l'insomnie / ttt de substitution avec méthadone ou buprénorphine (Subutex® ou Temgesic®). Objectif des ttt de substitution : arrêter la conso des opiacés illicites et arriver à l'abstinence complète de tt substances psychoactives et de tt les ttt de substitution. Le succès du ttt dépend de la diminution des poso, encadrement médicx psychiatriques pour que la personne retrouve une bonne image d'elle	

	Méthadone	Buprénorphine
Posologie	établissement de santé ou au centre de traitement Sirop : 1ère dose selon niveau de dépendance (au moins 10h après prise d'opiacés) ↑ dose progressivemt jusqu'à 40-60 mg en 1-2 semaines. Dose d'entretien obtenue par 1° de 10 mg/S = environ 60-100mg/j. Qd la dose est stable et efficace : relai par des gélules.	Profil d'agoniste partiel moléculaire des Rc μ aux opiacés -> risque de déclencher un syndrome de sevrage. Sublingual : seule voie efficace et bien tolérée Dose initiale 0,8-4 mg/j en 1 prise ; Attendre au moins 4h après la dernière prise d'opiacés Chez le patient avec méthadone : ↓ au préalable la dose à 30mg/j pour la méthadone (mais risque de syndrome de sevrage). Adaptation poso : ↑° progressive jusqu'à la dose minimale efficace. Posologie moyenne 8mg/j mais possible jusqu'à 16 mg/j (dose max). Délivrance quotidienne à recommandée pendant instauration du traitement.
Mode d'act°	Agoniste	Agoniste-antagoniste
Dangerosité	Risque de surdosage mortelle, surdosage accidentel (enfant)	Moindre risque de surdose sauf interactions (BZD)
Indication	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés	
CI	<15 ans, insuffisance respiratoire grave, hypersensibilité au produit et ses excipients, ttt concomitant par un agoniste-antagoniste morphine	Hypersensibilité, <15 ans, insuffisance respiratoire sévère, IH sévère, intoxic° alcoolique aiguë ou delirium tremens, Méthadone, analgésiques morphiniques de palier III
Suivi	Analyse urinaire selon demande prescripteur : méthadone et opiacés 1-2/semaine pendant 3 mois puis 2x/mois. Coordination médecin CSST/ médecin de ville -> choix pharmacien avec med	
Conditions d'arrêts du ttt	Décroissance poso progressive, détecter tt symptôme évoquant le sevrage & détecter reprise des conduites addictives	
Mise en garde	Arrêt brutal -> syndrome de sevrage et ↓ la tolérance acquise (donc reprise du processus au départ). Chez le non-dépendant/personne naïve : risque létale pour dose ≥1 mg/ kg. Ne pas dépasser 120mg/j. Principal risque : allongement du QT – torsade de pointe/ saccharose	Risque d'utilisation détournée/ À l'arrêt: syndrome de sevrage retardé Dépression respiratoire surtout quand associé à BZD Atteinte hépatite/hépatite : surtout avec les mésusages notamment l'injection IV
Grossesse	Méthadone possible (bénéfice>risque). Dose parfois plus élevée pour obtenir équilibre. Prise chronique au 3° trimestre : risque de syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né.	Pas risque malformations, risque de syndrome de sevrage néonatal, poso + importantes
Allaitement	Passage dans le lait	
EI	<i>Chez dépendant</i> : euphorie, vertige, somnolence, nausée, constipation, vomissements, sédation, hypersudation, dysurie, oedème. <i>Chez non dépendant</i> : effet similaire de la morphine Les + sévères : dépression respiratoire, hypotension artérielle, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.	Hallucinations, insomnie, céphalées, malaise, hypoPA, dépression, respiratoire, constipation, nausée, vomissement, somnolence, sueurs
Surdosage :	Myosis – bradypnée – dépress° respiratoire – OAP – somnolence – hypoPA jusqu'au coma – bradycardie – apnée – décès. Si risque vital : inject° d'antagonistes aux opiacés (Nalaxone – TT de l'OVERDOSE). Prendre en compte durée d'action méthadone : 36-48h.	Déconseillé : alcool et BZD/ Médicaments interagissant avec CYP3A4 Inhibiteurs CYP3A4 : inhibiteur de la protéase (VIH), antifongiques azolés Inducteurs CYP3A4 : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine