

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 modérée - Hyperpnée marquée - Hyperthermie - Sueurs, déshydratation - Léthargie 900 - 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 / eikos « 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 PGE₂ PGF_{2α} Prostaglandines Thromboxane Prostacycline	Phospholipides membranaires Phospholipases A2 Acide arachidonique COX-1 constitutive COX-2 inducible Cytokines pro-inflamm. F.C. Blocage induction COX-2 corticoïdes, antisens, salicylés 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
Structure des cyclo-oxygénases COX : Homodimère (Chacun 576 AA)/ 2 activités: cyclooxygénase (COX) et peroxydase (POX)/ acide arachidonique : accès au site catalytique par canal profond, large, hydrophobe. Aspirine : Site actif COX1 : Glu324 -> ionisation de Arg120 -> fixation CO2H de Acide arachidonique ou AINS/ Ser530 acétylée par aspirine liaison covalente/ Tyr385 : interaction avec Fe de hème -> radical tyrosyle/ Tyr355 (liaison H avec acide) et Arg120 -> rétrécissement du canal hydrophobe COX2 inactivée par aspirine : homodimère (bleu et vert) / dans chaque monomère, la sérine du site actif est acétylée -> inactivation	