

Toxicologie des salicylés

Plan

Introduction

I. Propriétés physico-chimiques

II. Modes et circonstances d'intoxication

III. Toxicocinétique

IV. Mécanisme de toxicité

V. Symptomatologie

VI. Diagnostic toxicologique

VII. Traitement

Conclusion

Introduction

- ▶ **Aspirine: Acide acétylsalicylique (AAS)+++**
- ▶ **Acide salicylique et les salicylates**

- ▶ **Posologie et DT de l'AAS**
 - ▶ Antiagrégant (75-300 mg/j)
 - ▶ Antalgique (A: 2-3g/j ; E: 60 mg/Kg/j)
 - ▶ Anti-inflammatoire (A: >2-3g/j ; E: 60 mg/Kg/j)
 - ▶ Doses maximales (A: 2g/prise ou 6g/24h ; E: 100 mg/kg/j en 4 prises)
 - ▶ Doses toxiques (A: 20 g/j ; E: 1-5 g/j ou 100-150 mg/kg)



Introduction

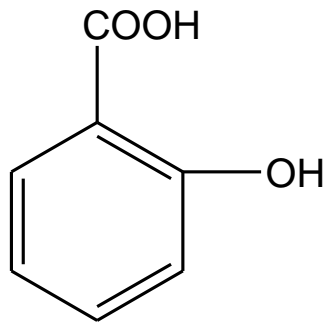
- ▶ **Intoxications aiguës médicamenteuses**
 - ▶ Délivrance sans ordonnance
 - ▶ Prix abordable

- ▶ **Potentiellement grave chez enfant et vieillard**

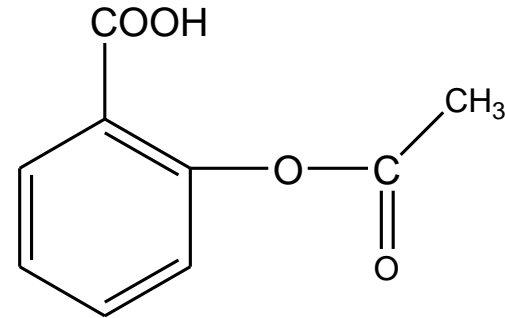


I- Propriétés physico-chimiques

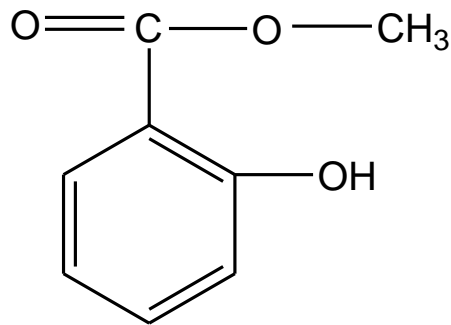
Structures (fonction phénol)



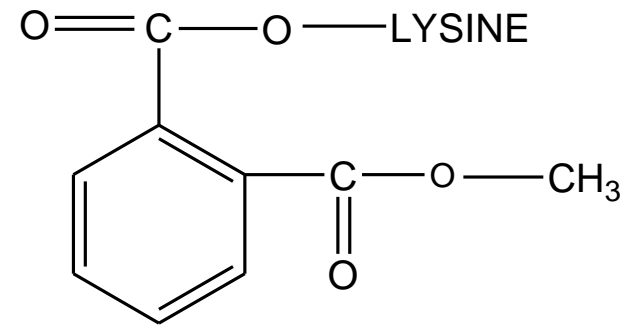
Acide salicylique (AS)



Acide Acétyl salicylique (AAS)



Salicylate de méthyl
(Algésal®)



Acétyl salicylate de lysine
(Aspégic®)

I- Propriétés physico-chimiques

- Acide salicylique comme aspirine : sous forme de poudre cristalline incolore ou cristaux en forme d'aiguille.



- Solubilité dans l'eau dépend du pH:
 - pH acide -----> non ionisé mais soluble dans graisses (bonne absorption stomacale)
 - pH basique -----> ionisé (faible absorption intestinale)

I- Propriétés physico-chimiques

- En solution aqueuse ou alcoolique et suivant le pH: hydrolyse de l'aspirine en **Acide salicylique** + **Acide acétique**.
- Adsorption de l'aspirine par le charbon activé

I- Propriétés physico-chimiques

- En présence de Fe^{3+} , l'ion salicylate réagit en donnant une coloration violette.
- Cette réaction n'est possible pour l'aspirine qu'après libération de sa fonction phénol par hydrolyse alcaline.

Acide Acétyl salicylique

Hydrolyse alcaline

Acide salicylique

Fe^{3+}

Coloration violette

II- Modes et circonstances d'intoxication

- Voie orale plus fréquente.
- Intoxications accidentelles: surdosage thérapeutique chez l'enfant de moins de 5 ans (intoxications aiguës si dose ingérée de 1,5 g).
- Intoxications volontaires: cas d'autolyse chez l'adulte (intoxications aiguës) ou d'abus chroniques /traitement à long terme (intoxications chroniques).

II- Modes et circonstances d'intoxication

- **Voie cutanée**: application de pommade salicylée
 - Intoxication aigue sur une grande surface de la peau lésée
 - Intoxication chronique en cas application chronique
- **Voie intra veineuse ou rectale**



III- Toxicocinétique

- Absorption

- Résorption digestive totale et rapide par diffusion passive des formes non ionisées
- Acides faibles : modification par les aliments
↳ absorption
- Pic plasmatique:
 - 30 min - 6h en fonction formes galéniques
 - 12h si dose toxique (ralentissement vidange gastrique)



III- Toxicocinétique

- **Distribution**

- Répartition dans la plupart des tissus richement vascularisés
- Acidose favorise pénétration tissulaire (passage BHE, BFP, lait): Effets toxiques
- Liaison aux protéines plasmatiques:
 - 80 à 95 % à dose thérapeutique
 - % de liaison diminue si surdosage



III- Toxicocinétique

- Métabolisme
 - Hydrolyse rapidement en acide salicylique AS et acide acétique au niveau digestif (estomac, intestin), sanguin et hépatique par les estérases digestives et plasmatiques
 - Conjugaison hépatique de AS
 - par la glycine \longrightarrow acide salicylurique
 - par l'acide glucuronique \longrightarrow ethers et ester de glucuronide



III- Toxicocinétique

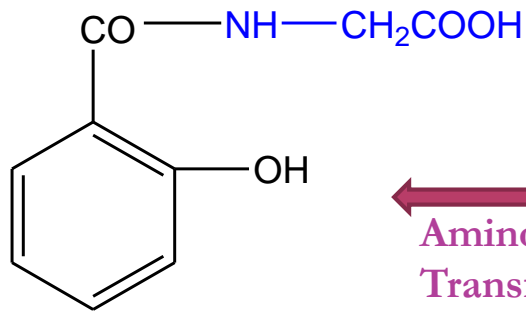
- **Métabolisme**

- Hydroxylation par CYP450 → acide gentisique (métabolite actif)
- Demi-vie plasmatique: 2 à 4 heures et demie. En cas de surdosage elle est de 18 à 36 heures

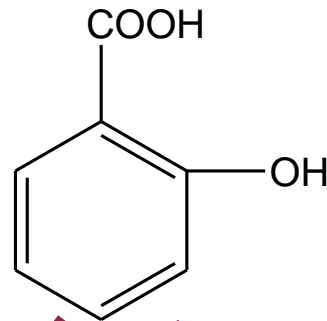


III- Toxicocinétique

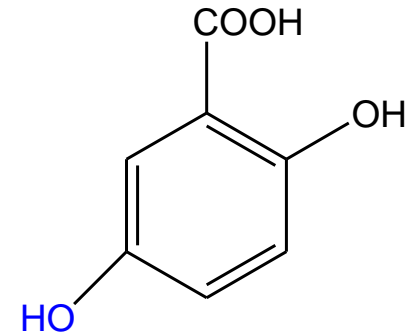
Acide salicylique



Amino Acyl
Transfèrease



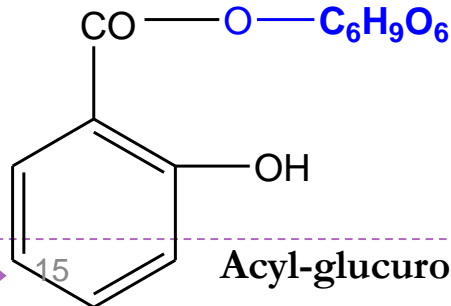
Monoxygénases



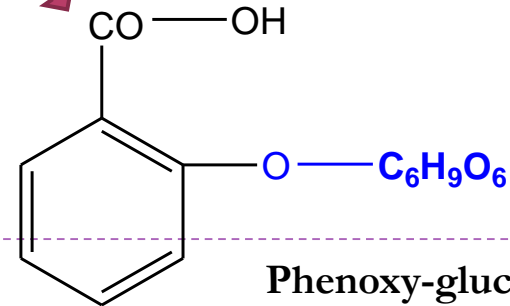
Acide gentisique

Métabolite actif,
inhibiteur de la
prostaglandine.

Glucuronosyl
Transférases



Acyl-glucuronide



Phenoxy-glucuronide

III- Toxicocinétique

• Elimination urinaire

- Filtration glomérulaire sous forme inchangé (10 à 15%)
- Métabolites
 - Conjugué: salicylurate (75%)
glycuroconjugué (10%)
 - Hydroxylé (acide gentisique) : 5 %.
- Réabsorption tubulaire, essentiellement passive, diminuée si pH urinaire alcalin d'où l'intérêt majeur de **l'alcalinisation des urines** lors du traitement



IV- Mécanisme de toxicité

Doses toxiques

- ▶ **Enfant : 100-150 mg /kg**
- ▶ **Adulte :**
 - ▶ 150 à 300 mg/kg risque modéré
 - ▶ 300 à 450 mg /kg risque important
 - ▶ Au-delà de 500 mg /kg risque létal



IV- Mécanisme de toxicité

L'aspirine agit par son métabolite l'**Acide Salicylique** au niveau:

- ✓ Muqueuse gastrique
- ✓ Système nerveux central
- ✓ Métabolisme cellulaire

Cette toxicité est donc essentiellement fonction de la libération de l'ion salicylique.



IV- Mécanisme de toxicité

IV.1 Action sur la muqueuse gastrique (même à dose thérapeutique)

- Effet irritant local de l'ion salicylé pouvant être aggravée par une action mécanique des cristaux sous forme d'aiguille de l'aspirine: lésion des capillaires sous muqueux avec nécrose secondaire et saignements.



IV- Mécanisme de toxicité

IV.1 Action sur la muqueuse gastrique (même à dose thérapeutique)

- Augmentation sécrétion acide par effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (protectrices de la micro-vascularisation de l'endothélium) d'où;

- lésions de gastrite hémorragique constantes et précoces (action anticoagulante et diminution de l'adhésivité plaquettaire de l'AAS)



IV- Mécanisme de toxicité

IV.2 Action sur le SNC

A dose toxique ($\approx 350\text{mg/kg}$): stimulation directe du SNC par l'ion salicylique:

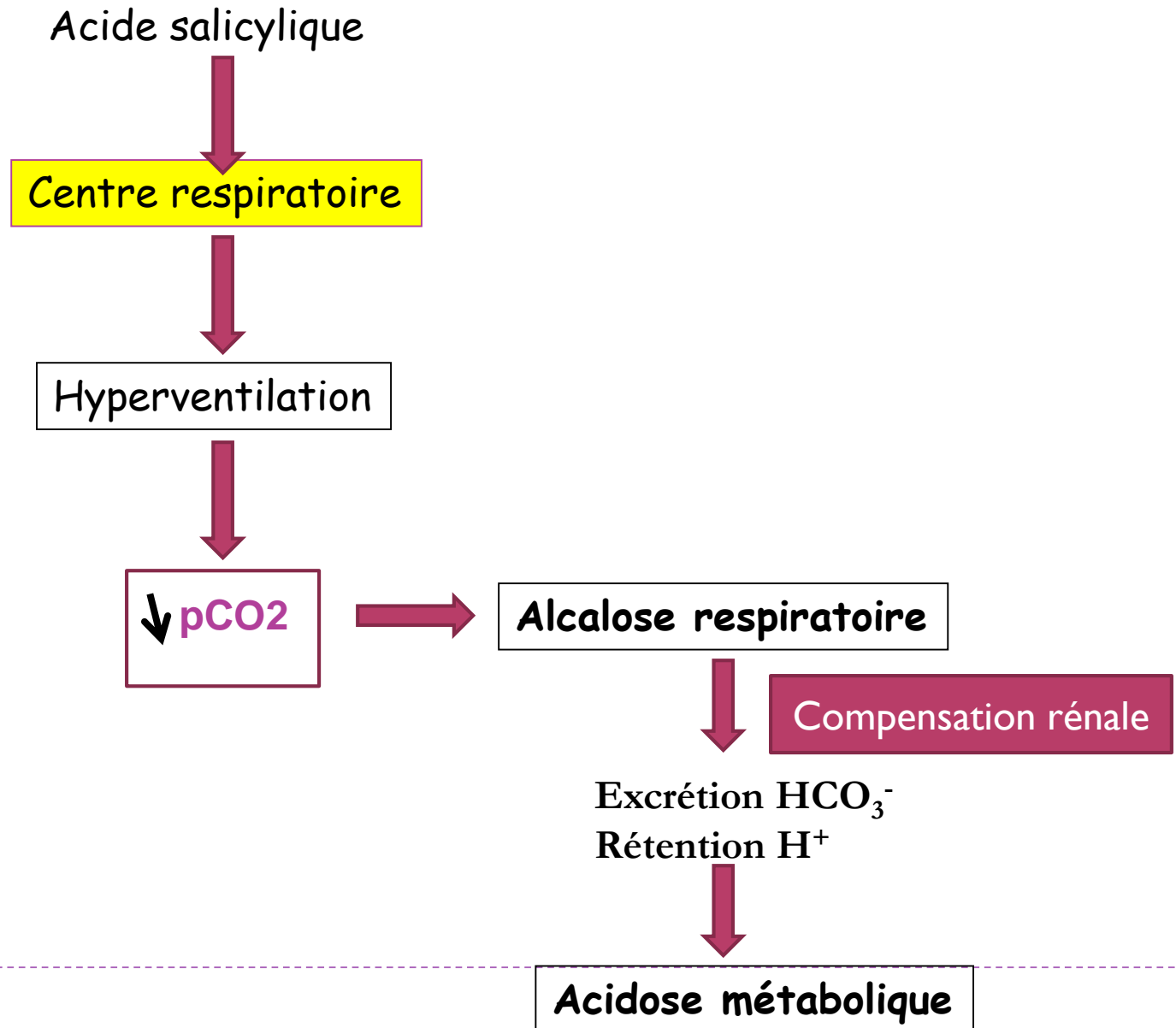
✓ Le Trigger-zone (situé dans l'area proxima du bulbe), impliqué dans la genèse des **nausées et des vomissements**.

✓ La VIII paire des nerfs crâniens (nerf auditif) pouvant être responsable de **bourdonnements d'oreilles**.

✓ Le centre respiratoire: ce qui va entraîner une

hyperventilation puis secondairement par  **PCO₂**.

Conséquences de l'excitation du centre respiratoire



IV- Mécanisme de toxicité

IV.3. Action sur le métabolisme cellulaire (acidose métabolique)

➤ Inhibition de certaines enzymes du cycle de Krebs particulièrement les **déshydrogénases** provoquant une accumulation d'acides organiques (α ceto-glutarique et acide oxaloacétique /malique, lactique, succinique).

IV- Mécanisme de toxicité

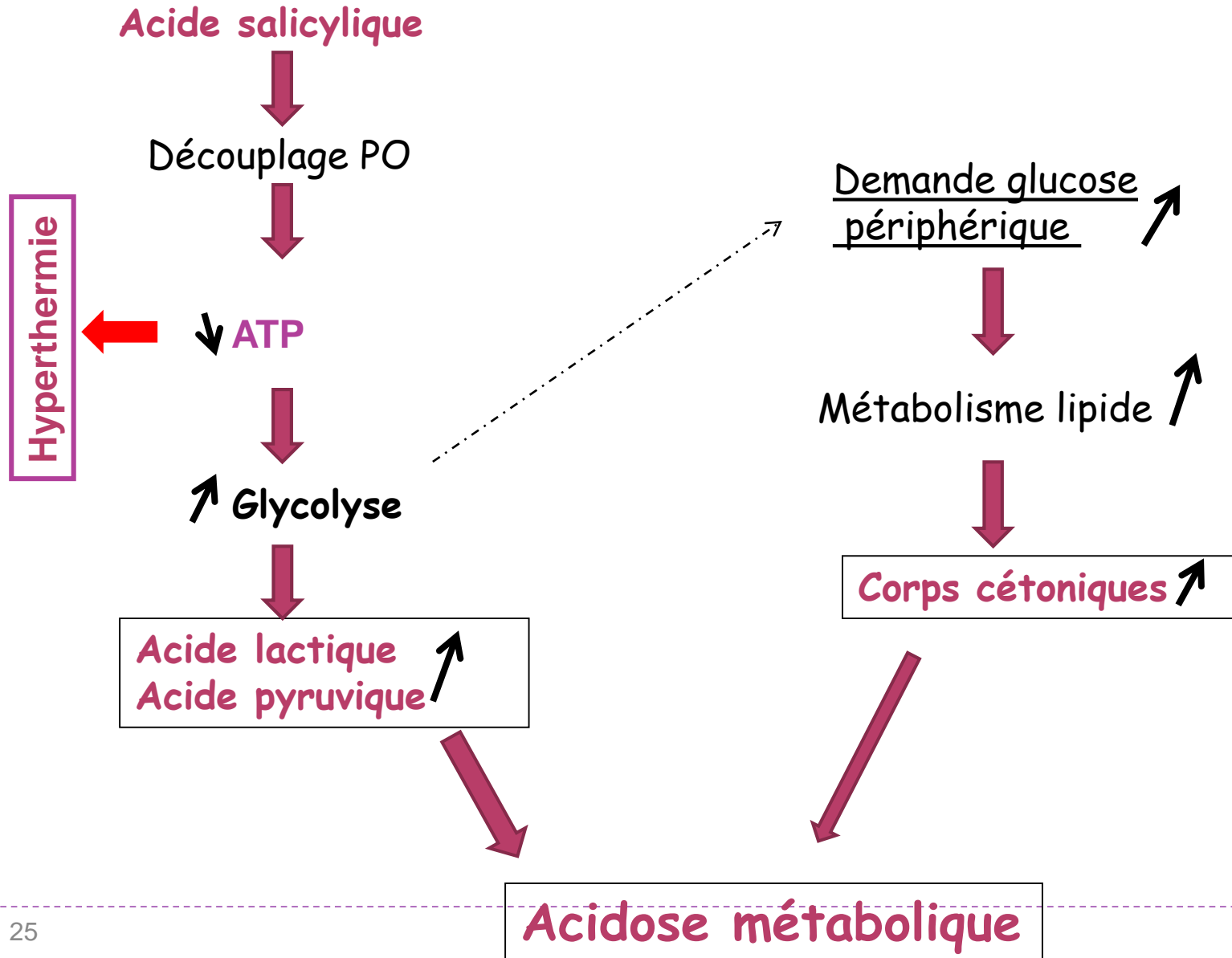
IV.3. Action sur le métabolisme cellulaire (acidose métabolique)

➤ Découplage des réactions de phosphorylation oxydative (PO) qui entrainerait une diminution de la formation d'ATP d'où un déficit énergétique et production d'acide lactique et pyruvique

(PO = chaîne de réaction permettant le transfert d'un électron à l'O₂ moléculaire pour la formation de l'eau qui s'accompagne de production d'ATP.)



Réaction de la cellule pour compenser le déficit d'ATP



IV- Mécanisme de toxicité

- ▶ Salicylés entraînent blocage de la phosphorylation oxydative avec acidose métabolique et un trou ionique élevé (cations-anions)
- ▶ ATP pas produite \longrightarrow libération de chaleur à l'origine d'une hyperthermie majeure



IV- Mécanisme de toxicité

- ▶ Intoxication aux salicylés se caractérise par :
 - ▶ état de catabolisme exagéré
 - ▶ déséquilibre acido-basique

Toutefois, trois phases biochimiques:

- ▶ guider l'évaluation du patient
- ▶ faciliter le traitement de son état.



IV- Mécanisme de toxicité

Trois phases biochimiques

Phase 1:

- ▶ Début : dérivés salicylés stimulent centre de la respiration hyperventilation puis **alcalose respiratoire** que le rein cherche à corriger
- ▶ réabsorbant ions H^+
- ▶ excréte dans les urines des ions HCO_3^- ; urine alcalin



IV- Mécanisme de toxicité

Trois phases biochimiques

Phase 1:

- ▶ Peut durer jusqu'à 12 heures chez adulte, mais peut être absente chez jeune enfant
- ▶ Hypercatabolisme provoque accumulation de métabolites acide (corps cétoniques, acides aminés, acides lactiques etc....)



IV- Mécanisme de toxicité

Trois phases biochimiques

Phase 2 :

- ▶ **Persistance hyperventilation**
- ▶ **Plasma devient moins alcalin à cause:**
 - ▶ **surproduction d'acides**
 - ▶ **perte de bicarbonates.**
- ▶ **Tableau mixte**
 - ▶ **alcalose respiratoire**
 - ▶ **acidose métabolique.**
- ▶ **Peut durer 12 à 24 heures.**



IV- Mécanisme de toxicité

Trois phases biochimiques

Phase 3 :

- ▶ Survient chez adulte, 24 heures après ingestion de salicylés alors que chez jeune enfant parfois 4 à 6 heures après la prise
- ▶ Se caractérise par acidité du plasma et de l'urine



IV- Mécanisme de toxicité

Trois phases biochimiques

Phase 3 :

- ▶ Habituellement complications surviennent:
 - ▶ Confusion et convulsions par atteinte cérébrale de la fraction non ionisée de salicylates provenant du plasma acide
 - ▶ Réabsorption rénale des salicylates non ionisés, ce qui limite ainsi leur élimination rénale
- ▶ En général décès à ce stade, dans les cas où:
 - ▶ Salicylurie est très élevée
 - ▶ Diffusion substance dans le système nerveux central avec détérioration clinique brutale survenant dès la phase 1.



V- Symptomatologie

- **Reliée +++**
 - ▶ **Hypercatabolisme**
 - ▶ **Passage du médicament dans le système nerveux central**
 - ▶ **Déséquilibre acido-basique**
- **Cependant, ne pas négliger déshydratation avec troubles électrolytiques souvent plus importants qu'ils n'apparaissent**



V- Symptomatologie

- Intoxication aiguë

Intoxication légère

- Nausées
- Vomissements
- Acouphène, vertiges
céphalées
- Polypnée légère

Intoxication modérée

- Polypnée importante
- Excitabilité, agitation
- Tachycardie avec hypotension
- Hyperthermie modérée

Intoxication grave

- Polypnée importante
- Dépression respiratoire
- Hyperthermie sévère
- Hémorragie digestive
- Confusion, convulsions
- Coma, décès



V- Symptomatologie

- *Intoxication chronique :*

- ▶ Troubles rénaux : néphrites interstitielles et nécrose papillaire pour des prises chroniques depuis au moins 3 ans.
- ▶ Troubles hépatiques : inflammation
- ▶ Troubles digestifs : saignement au niveau de la muqueuse
- ▶ Syndrome de REYE: atteinte cérébrale et hépatique grave chez l'enfant

- *Cas de la femme enceinte: Risque d'exposition du fœtus:*

- ▶ acidose
 - ▶ hémorragie néo-natale
 - ▶ fermeture prématurée du canal artériel d'où indication d'extraction en cas d'acidose maternelle grave.
-



V- Symptomatologie

- Signes biologiques

- ▶ Gazométrie artérielle (acidose métabolique)
 - ▶ HCO_3^-
 - ▶ PCO_2
- ▶ PH acide
- ▶ Taux de lactates
- ▶ Trou ionique (cation-anion): Ionogramme sanguin



VI- Diagnostic toxicologique

Le diagnostic d'intoxication des salicylés doit être porté très rapidement. D'abord il faut rechercher le toxique et apprécier l'importance de l'imprégnation puis suivre son élimination.

▶ Recherche de salicylés

- ▶ Liquide gastrique
- ▶ Sang
- ▶ Urines

(Evaluation qualitative par colorimétrie et réactif de Trinder)

▶ En cas de résultat positif

- ▶ Dosage par immunochimie sur sérum
- ▶ Dosage par technique chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse



VI- Diagnostic toxicologique

VI.1. Extraction (milieux biologiques)

- **Sang** : extraction avec du CCl_4 en milieu acide (méthode de Brodie)
- **Liquide gastrique** : intéressant et permet souvent de recueillir des quantités importantes d'acide acétylsalicylique. L'extraction s'effectue avec de l'**Ether**.
- **Urines** : souvent pas nécessaire car possible de faire une détermination directe.

VI- Diagnostic toxicologique

VI.2. Technique qualitative

VI.2.1. Méthode directe

Repose sur la réaction donnée par la fonction phénol libre de l'ion salicylique avec les ions ferriques.

Réaction de TRINDER.

Salicylate + Fe³⁺ -----> salicylate ferrique (coloration violette)

- Méthode rapide, peu coûteuse et reproductible (réactif se conserve bien).
- Il existe des bandelettes réactives (imprégnées de sels ferriques) pour la recherche en urgence dans les urines.
- La recherche peut se faire directement dans les urines, le sang, le LCR.
- **Interférences** : Phénothiazines (éliminés par extraction en milieu acide), les cétones (éliminés par chauffage de l'urine)

VI- Diagnostic toxicologique

VI.2. Technique qualitative

VI.2.2. Méthode indirecte par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) sur gel de silice

- Phase mobile : Ethanol/ Ammoniac/Eau
- Révélation par pulvérisation d'une solution de FeCl_3 ou par fluorescence.

VI- Diagnostic toxicologique

VI.3. Technique quantitative

VI.3.1. Méthodes chimiques

➤ Méthode colorimétrique selon Trinder

Plus utilisée avec une limite de détection de 50 mg/l (voir TP)



VI- Diagnostic toxicologique

VI.3. Technique quantitative

VI.3.1. Méthodes chimiques

➤ Méthode fluorimétrique

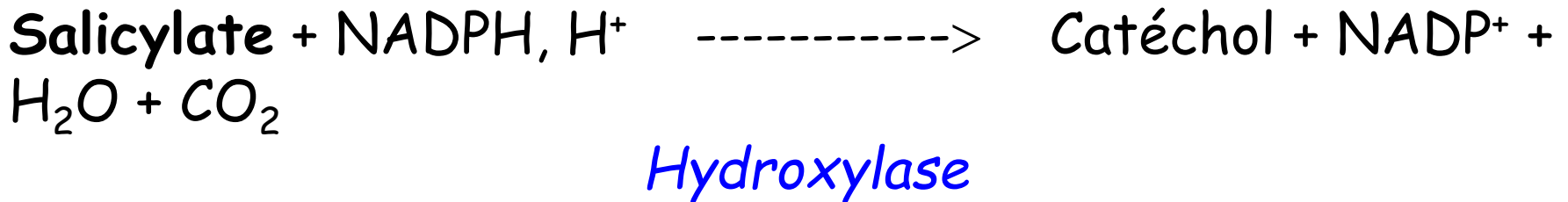
- Acide salicylique: Extraction en milieu chlorhydrique puis repassage en phase aqueuse à pH 7,4 et excitation à 305 nm et lecture fluorescence émise à 408 nm.
- Acide salicylurique et salicylglucuronides: Excitation à 329 nm et lecture de leur fluorescence à 400 nm (manque de spécificité).
- Méthode de surveillance thérapeutique avec une sensibilité
de 1 mg/l.

VI- Diagnostic toxicologique

VI.3. Technique quantitative

VI.3.2. Méthodes enzymatiques

- La salicylate hydroxylase (ou salicylate monooxygénase isolée de *Pseudomonas* sp.) catalyse la réaction suivante à pH 7,6



- Disparition du NADPH, H⁺ est lue à 340 nm.
- Méthode spécifique, rapide (3 mn), automatisable.

VI- Diagnostic toxicologique

VI.3. Technique quantitative

VI.3.3. Méthodes chromatographiques

- **CPG** : Après extraction et dérivation par silylation, les dérivés sont détectés et quantifiés par ionisation de flamme.
- **HPLC**: Bonne méthode pour la détermination de l'acide salicylique, l'aspirine et les métabolites.

La détection est fluorimétrique ou photométrie UV visible.



VI- Diagnostic toxicologique

Interprétation des résultats

- Dans le sang

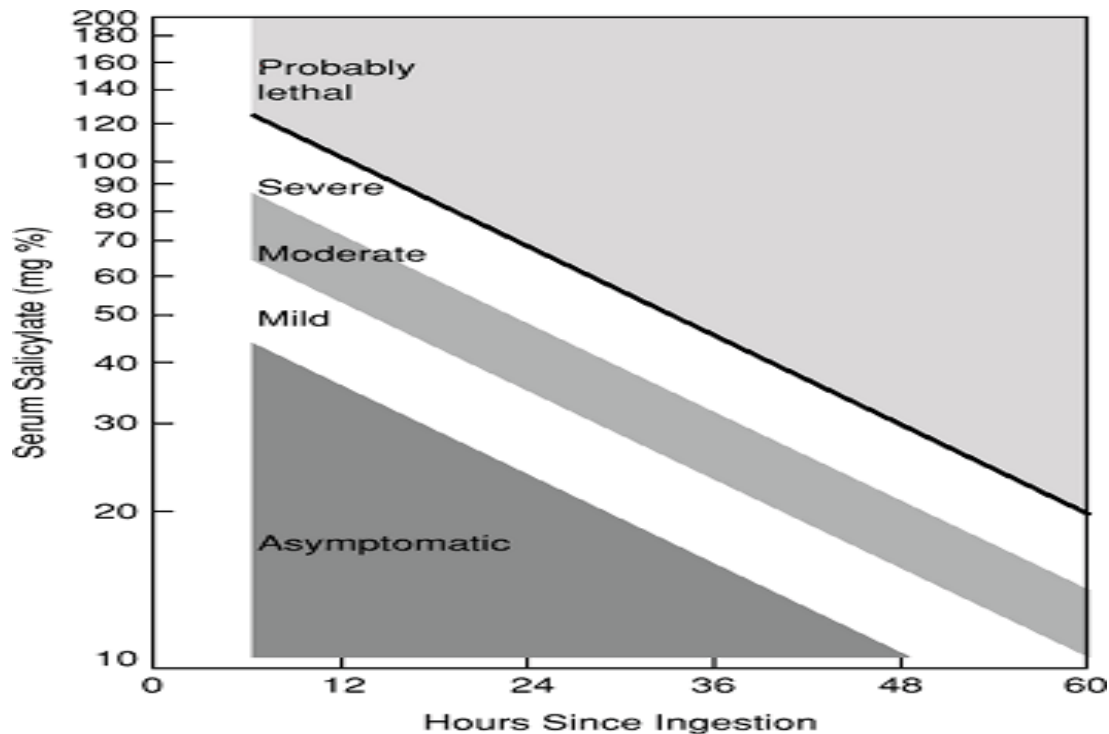
Taux plasmatiques (mg/l)	Gravité (adulte)
< 450	aucune (doses thérapeutiques)
450-650	Intoxication légère
650-900	Intoxication modérée
900-1200	Intoxication sévère
> 1200	Potentiellement mortelle

- Dans les urines le taux d'élimination est dépendant de la diurèse, ainsi les valeurs mesurées doivent être interprétées en fonction de la clairance de la créatine.



VI- Diagnostic toxicologique

Nomogramme de Done: bonne corrélation entre taux plasmatiques (salicylémies) et gravité de l'intoxication
(interprétable à H6 seulement)



► (1 mg/L aspirine est égale à 6,25 μ mol/L).

VII- Traitement :

VII.1. Décontamination

- Lavage gastrique: <1h si risque vital
 - ▶ intérêt limité/ vomissements+++
- Charbon activé administré aux doses suivantes :
 - adulte : 50 à 100 g à l'admission puis 25 à 50 g toutes les 2 à 4 h.
 - enfant: dose initiale 1 à 2 g/kg, puis 0,25 à 0,5 g/kg toutes les 2 à 4 h

Arrêt lorsque salicylémie revenue aux taux thérapeutiques
ou complication due au charbon activé (iléus notamment)

VII- Traitement :

VII.2. Traitement symptomatique

- Réhydratation

- ▶ Dès admission afin d'assurer une bonne diurèse (supérieur à 0,5 ml/ Kg /h)
 - ▶ Solution mixte: sel isotonique + glucose isototonique + hypotonique (20 ml / Kg /h)
 - ▶ Si diurèse assurée, ajouter solution de KCl au soluté mixte à 0,45% pour prévenir hypokaliémie qui entraînerait une baisse du pH urinaire.
 - ▶ Eviter toute surcharge liquidienne si fonction cardiaque anormale
-



VII- Traitement :

VII.2. Traitement symptomatique

- Alcalinisation des urines

- ▶ Apport du bicarbonate à 14‰ : 250 ml/ heure avec 3 g de KCl à poursuivre pendant 24 heures
- ▶ Permet une bonne épuration rénale de l'aspirine, sous réserve correction préalable déshydratation et hypokaliémie.

- Autres

- ▶ Refroidissement par moyens physiques s'il existe une hyperthermie.
 - ▶ Pansements gastriques en cas de vomissements.
 - ▶ Ventilation artificielle indication large en présence d'une hyperpnée
-



VII- Traitement :

VII.3. Traitement épurateur

- Epuration extrarénale à discuter dans les cas suivants :
 - ▶ Salicylémie supérieure à 9,4 mmol/l ou 1300 mg/l
 - ▶ syndrome de détresse respiratoire de l'adulte « ARDS »
 - ▶ acidose réfractaire
 - ▶ Syndrome de REYE

VII.4. Traitement antidotique

Pas de traitement spécifique



Conclusion

- **Prise en charge adaptée**
- **Décès difficile à éviter si retard de prise en charge**
- **Mécanismes physiopathologiques +++ lors de la prise en charge pour optimiser résultats thérapeutiques**

