

# Toxicologie des salicylés

---

## I. Introduction.

Majoritairement utilisé en OTC.

Ce sont des médicaments en libre accès, que l'on peut acheter sans ordonnance.

Tous les membres ont un groupe salicylé. Le chef de fil est l'acide acétylsalicylique.

Ptés à faibles doses : **anti-agrégant plaquettaire.**

Ptés à fortes doses : **AINS, antipyrétique, analgésique.**

L'acide salicylique est **kératinolytique.**

Le salicylate de méthyle est retrouvé dans certains spécialités comme **anti-inflammatoire local et analgésique.**

Caractère acide avec un pKa à 3,5.

## II. Circonstances des intoxications.

### 1. Les intoxications aiguës.

Les intoxications aiguës sont de plus en plus rares.

Ce n'est pas pqc c'est rare que c'est pas grave.

Pour les **adultes**, il s'agit très svt de tentatives d'auto-lyses avec une **dose toxique évaluée aux environs de 10g.**

Chez **l'enfant de moins de 5ans**, ce sont svt des accidents, on considère que la **dose toxique est d'environ 100mg/kg** mais que c'est vraiment à **risque dès 50mg/kg.**

### 2. Les intoxications chroniques.

Elles sont fréquentes.

Elles sont dues à un surdosage en automédication au long cours ou alors à des applications sur des territoires cutanés étendus en cas de peau lésée.

## III. Paramètres toxicocinétiques.

### 1. Absorption.

#### 1. Par voie orale.

L'aspirine qui est solubilisée dans l'eau est, à dose thérapeutique, rapidement absorbée au niveau gastrique où elle se trouve sous forme non ionisée.

Une **forte dose** va **ralentir la vidange gastrique** et donc **augmenter la durée de contact, la durée de résorption.**

L'absorption est ralentie en présence d'aliments, lorsqu'il s'agit de forme LP ou en présence

d'absorbants.

Une petite partie est absorbée au niveau entérique, mais c'est plus **tardif** (*forcément, l'intestin grêle est plus loin!!!*).

Remarque: hydrolyse rapide de l'acide acétylsalicylique par les estérases digestives et plasmiques, formation d'acide salicylique.

Le **pic plasmatique** est de **15 - 20 min pour les formes hydrosolubles** ; il est de **4 à 6h pour les formes à délitement entérique**.

Ce pic plasmatique peut être **retardé jusqu'à 12 en cas d'intoxication massive**.

## 2. Peau : passage transcutané.

Passage entre les cornéocytes ou à travers la membrane des cornéocytes.

### 2. Distribution.

Elle se fait au niveau de l'ensemble de l'organisme.

**L'acidose favorise la pénétration tissulaire. +++**

Les salicylés se **lient aux protéines plasmatiques** (l'albumine en particulier) avec un **% de fixation qui est fonction de la concentration plasmatique**. Si on regarde les données que l'on connaît pour l'acide salicylique, on obtient :

- pour une concentration comprise entre **100 et 200mg/L**, on a une **fixation de 80 à 95%**,
- pour une concentration **supérieure à 400mg/L**, **fixation à 50%** donc **augmentation de la fraction libre** donc toxicité plus importante.

L'acide acétylsalicylique se lie un peu moins que l'acide salicylique car l'acide acétylsalicylique va acétyler les protéines.

Le **Vd** est entre **0,1 et 0,3L/kg** et il **augmente en cas de surdosage**.

**Passage de la BHE** donc atteinte du SNC en cas d'acidose.

Ils **traversent la barrière placentaire** et se retrouvent dans le **lait maternel**.

### 3. Métabolisme. (Pas de formule à l'examen).

L'acide acétylsalicylique est rapidement transformé en acide salicylique par les estérases.

On a une glucurono-conjugaison avec des éthers ou des esters puis élimination par les urines. L'acide salicylique peut également se conjuguer avec le glycolle pour former **l'acide salicylurique** que l'on retrouve également dans les urines. Celui-ci peut être hydroxylé en para pour donner **l'acide gentisurique**.

On peut avoir une hydroxylation pour arriver à l'acide gentisurique directement.

L'hydroxylation passe par les **CYP P450 2E1 et 3A4**.

Les 2 premières voies sont **saturables** en cas d'intoxication.

#### 4. Élimination.

Élimination par **voie rénale** de l'acide salicyclique et de tous les conjugués.

En cas de **surdosage**, on a une saturation des voies de conjugaison avec une **élimination prépondérante de l'acide salicyclique libre par filtration glomérulaire**.

**Le % de réabsorption tubulaire d'acide salicyclique est fonction du pH +++ :**

- 80% si les urines sont à pH 6,4,
- 20% si pH urinaire à 8,1.

Demi-vie plasmatique de **15 à 20min pour l'acide acétylsalicylique** ; de **2 à 4h pour l'acide salicyclique** à dose thérapeutique et **jusqu'à 40h en cas d'intoxication massive**.

Cinétique d'élimination d'ordre 0.

### IV. Mécanismes de toxicité des salicylés.

#### 1. Effets centraux.

Effets centraux avec une **stimulation des centres de la respiration**. Elle peut le stimuler d'une façon **directe** (au début de l'intoxication) ou de manière **indirecte** (les salicylés augmentent le métabolisme cellulaire donc vont **augmenter indirectement la pCO<sub>2</sub>**).

En clinique, on va observer une **hyperpnée à partir de 450mg/L**.

Pour rappel, l'équation de Henderson-Hasselbach :  $H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ . (flèches doubles sens).

$pH = 6,1 + \log \left( \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \right)$

Normes :

- $[HCO_3^-] = 27mM$
- $[H_2CO_3] = 1,35 mM$

Ca fait qu'on règle le pH à 7,4.

On est en hyperpnée donc le CO<sub>2</sub> va diffuser librement à travers la paroi alvéolo-capillaire, excrétion importante de CO<sub>2</sub> donc on va libérer le CO<sub>2</sub> par hyperpnée mais le HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reste stable : situation d'alcalose respiratoire.

Le rein va essayer de compenser ce déséquilibre en excréant du HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et en retenant les ions H<sup>+</sup>. Le pb est qu'il excrète du Na<sup>+</sup>, du K<sup>+</sup>, de l'eau à l'origine **d'hypokaliémie**, de **déshydratation**.

On aura aussi comme effets centraux une **stimulation**, au niveau du SNC, des **centres cochléaires et vestibulaires** au niveau de la 8e paire de nerf crâniens. Ça va avoir comme conséquence des acouphènes, des vertiges, une hypoacousie et une stimulation de la Trigger zone (zone du vomissement).

#### 2. Impacts métaboliques.

Découplage de la phosphorylation oxydative donc on a une **diminution de la production d'ATP et une augmentation de la glycolyse** avec une **augmentation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique** ce qui va favoriser l'installation d'une acidose métabolique.

Cela va entraîner une **augmentation de la demande en glucose** donc un **métabolisme des lipides** qui va **augmenter**. On aura une **sur-production des corps cétoniques** et en conséquence, une **acido-cétose**.

On aura une **inhibition des déshydrogénases** ce qui va avoir pour conséquence une **inhibition du cycle de Krebs** donc **accumulation des acides organiques**.

**Impact sur le métabolisme des acides aminés** qui vont également s'accumuler.

On a vu que pour **compenser l'alcalose respiratoire**, on a une **excrétion de bicarbonate** pour le rein et une **rétenion des ions H<sup>+</sup>** ce qui contribue à l'acidose métabolique.

Augmentation des formes moléculaires et un poids ionique augmenté. Ça va majorer la réabsorption tubulaire des salicylés.

Parfois, on a une 3e chose, dans certains cas, en cas de surdosage chez l'enfant ou de très fortes doses chez l'adulte, **l'hyper-production de CO<sub>2</sub> va devenir supérieure à son excrétion alvéolaire**. La stimulation des centres respiratoires va les épuiser donc au bout d'un moment, on aura une **hyper-production supérieure à son élimination** hors, on a tjrs une concentration en bicarbonates basse donc le CO<sub>2</sub> s'accumule, **l'alcalose respiratoire diminue donc on aura une acidose mixte respiratoire et métabolique**.

### **3. Autres effets.**

#### **1. Pertes hydriques.**

L'excrétion des bicarbonates s'accompagnent d'une excrétion d'eau.

Le malade est en hyperthermie donc élimination au niveau de la peau.

Augmentation de l'élimination d'eau par les poumons car augmentation de la respiration.

Vomissements par stimulation de la CTZ.

#### **2. Hypoglycémie.**

Surtout chez l'enfant.

Elle peut être suivie d'une hyperglycémie par hyperconsommation du glucose au niveau périphérique.

#### **3. Hypokaliémie.**

#### **4. Atteintes gastriques.**

Irritation locale et un effet sur les prostaglandines protectrices par inhibition de leur synthèse. Le risque relatif d'avoir un ulcère gastrique avec une anémie est multiplié par 3 chez les

patients qui prennent des salicylés en chronique.

### 5. Inhibition agrégation plaquettaire.

Par action sur la thromboxane A2.

### 6. Femme enceinte.

Inhibition des contractions utérines par les salicylés.

Augmentation du risque hémorragique à l'accouchement.

Effet tératogène des salicylés.

Donc plus du paracétamol chez la femme enceinte plutôt que l'aspirine.

### 7. Réactions pseudo-allergiques.

Toxicité hépatique.

Dose dépendante souvent asymptomatique.

Atteinte sévère et encéphalopathie : détection d'un syndrome de Reye en cas de prise de salicylés avec une maladie virale.

### 8. Effets sur les hématies.

Surtout chez les patients déficitaires en G6PD avec un risque d'hémolyse.

### 9. Toxicité rénale.

Insuffisance rénale zigzag qq heures après la prise par vasoconstriction rénale.

En cas d'intoxication chronique, on a une néphropathie analgésique qui est **irréversible**.

Rarement, on aura des cas de néphrite interstitielle.

## **V. Signes cliniques.**

### **1. Intoxication aiguë.**

Toxicité	Signes	Concentration en mg/L
Asymptomatique		< 450
Légère	Nausées, gastrite, légère hyperpnée	450 – 650
Modérée	Hyperpnée, hyperthermie, sueurs, déshydratation, léthargie, possible excitation	650 – 900
Sévère	Coma, convulsions, cyanose, œdème pulmonaire, dépression respiratoire, collapsus CV,	900 – 1200
Létale	Coma, décès	> 1200

L'hyperpnée est associée à la dyspnée de Kussmaul.

La clinique est variable selon l'âge. Chez l'adulte, la conscience est longtemps conservée. On a bcp de **manifestations sensorielles** liées à la stimulation des zones cochléaires et vestibulaires : céphalées, vertiges, hypoacousie, acouphènes, tinnitus.

Chez l'enfant, on a **plus rapidement une altération de la conscience** avec des convulsions fréquentes, une déshydratation rapide et intense.

Attention, des signes de type coma + hyperpnée + acido-cétose + hyperglycémie, on pense à un coma acido-cétosique du diabétique mais ça peut également être une intoxication aux salicylés.

## 2. Intoxication chronique.

Symptômes semblables + **saignements gastriques** pour des concentrations faibles, de lors de 100 à 150mg/L.

## VI. Facteurs pronostics.

### 1. Âge du patient.

Adulte VS enfant : les réactions sont différentes.

### 2. Concentrations plasmatiques.

On a le nomogramme de Done, très peu utilisé en pratique.  
Il est **utilisable au delà de la 6e heure**.

Peu utilisé car on a peu d'intoxications aux salicylés et pcq il est uniquement informatif.  
On va évaluer en fonction du contexte clinique comme la déshydratation. La cinétique est différente s'il s'agit de forme LP.

## VII. Ttt.

### 1. Ttt symptomatique.

Ça peut être administration de **NaHCO<sub>3</sub>** en cas d'**acidose métabolique dès que la réserve alcaline est inférieure à 20mM**.

Pour la **déshydratation**, on va perfuser du **NaCl en solution isotonique** pour rétablir la fonction rénale.

Si le patient est en hyperthermie, on peut faire un enveloppement humide.

En cas de **convulsions**, on peut donner du **diazépam**. On peut donner de la vitamine K1.

On peut faire un rééquilibrage ionique.

Pansements digestifs ou inhibiteurs de la pompe à protons.

Intubation et ventilation si nécessaire.

### 2. Ttt évacuateur.

### 1. Lavage gastrique.

En cas de doses massives. On respecte tjrs les CI.

Si il doit être mis en place, on le met en place le plus tôt possible. Si il est nécessaire, il peut être pratiqué de façon retardée.

### 2. Charbon activé.

Il pourra être administré en prise unique, le plus rapidement possible, doses identiques. Peut être utilisé en administration répétée mais c'est controversé.

### 3. Ttt épurateur.

#### 1. Diurèse osmotique alcaline.

On augmente l'élimination : formes ionisées à pH alcalin.

#### 2. Hémodialyse.

En cas d'intoxication sévère.

## **VIII. Toxicologie analytique.**

### 4. Caractérisation.

Peuvent se caractériser par des bandelettes imbibées de  $\text{FeCl}_3$ . Peu fiable, bcp de faux négatifs, moins utilisées mnt.

### 5. Recherche et quantification.

#### 1. Réaction de Trinder.

Elle consiste en la mise en présence de salicylate et de  $\text{FeCl}_3$  qui donne une coloration mauve. Ensuite, on fait une gamme d'étalonnage.

#### 2. Méthode immunologique en FPA ou en EMIT.

#### 3. Méthodes chromatographiques.

Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

CLHP couplée à un détecteur à barrette de diode ou couplée à la spectrométrie de masse.