

QUELQUES SPECIALITES DE CHEZ NOUS : INTOXICATIONS PAR LES PLANTES, LE CHLORALOSE ET LE METHANOL

BEN SALAH N*, ZAGHDOUDI I. , ZHIOUA M.* , HAMOUDA C.**
AMAMOU M.** et THABET H.****

1 - INTOXICATIONS PAR LES PLANTES EN TUNISIE :

1- 1 - INTRODUCTION :

Les plantes comme les animaux venimeux distillent des poisons a effet dissuasif, qui leur permettent d'échapper aux divers prédateurs qui voudraient s'en nourrir. Qu'il s'agisse de poils urticants, comme ceux des orties, d'épines comme celles du cactus ou de stupéfiants, paralysants, émétiques ou purgatifs, il y a là toute une gamme de répulsifs qui mettent certains végétaux à l'abri de la voracité des herbivores(1).

Le regain d'intérêt, constaté ces dernières années, pour les intoxications par les plantes trouve son explication dans l'engouement de plus en plus marqué des populations citadines des pays industrialisés pour les médecines naturelles et en particulier la phytothérapie ayant recours à des plantes, importées de partout mais surtout de la Chine, et considérées naïvement excellentes et sans risques(2,3). Ainsi aux Etats –Unis l'intoxication par les plantes occupe le 4^{ème} rang des empoisonnements courants et concerne des enfants dans 44 % des cas(4).

En Tunisie la flore locale comporte environ 2200 espèces de plantes (5,6) dont 478 pouvant avoir un usage médicinal (7,8). Les plantes toxiques ne sont pas encore répertoriées mais les intoxications aiguës par les plantes inventoriées en 17 ans (1983 – 2000) au centre anti-poison de Tunis nous permettent de relever la toxicité de douze plantes. La fréquence des appels parvenant au centre anti-poison de Tunis pour intoxication végétale est encore faible représentant environ 2 % de l'ensemble des intoxications.

Un caractère saisonnier est retrouvé et peut varier d'un pays à l'autre selon le climat. En France ces intoxications se rencontre surtout en été et en automne au moment de la fructification. En Tunisie elles sont plutôt printanières.

(*) service des urgences toxicologiques et centre anti-poison deTunis

(**) service de réanimation médicale –

CAMU – 2, rue Raspail – 1008 – Montfleury - Tunis

1 - 2 – FACTEURS PREDISPOSANTS

Parmi les facteurs prédisposant à ces intoxications il faut citer :

- l'exposition à ces plantes, et ce, en particulier dans le cas des enfants âgés le plus souvent de 1 à 4 ans qui sont victimes tantôt de leur gourmandise tantôt de leur curiosité. Il s'agit en effet de l'âge de la découverte de l'environnement extérieur où ces enfants mettent à leur bouche tout ce qui est à leur portée encouragés parfois par la douceur du goût comme c'est le cas pour les racines du Chardon à glu.
- la confusion avec d'autres plantes qui est le fait des citadins qui ont, aujourd'hui, perdu tout contact avec la nature et qui peuvent « mordre dans une baie de Belladone ou faire de la salade avec des feuilles d'Aconit » (1).
- l'administration à des posologies supérieures à celles recommandées par les phytothérapeutes, d'autant qu'il est courant que tout ce qui est naturel est dénué de risques, méconnaissant le fait que leur efficacité est liée, comme en thérapeutique conventionnelle, à des principes actifs dont le surdosage peut être aussi délétère (Ricin, Lauriers roses, Harmel).

1 - 3 – CIRCONSTANCES DE SURVENUE

On décrit schématiquement deux circonstances de survenue en fonction de l'âge de l'intoxiqué.

Chez l'enfant de moins de 15 ans, il s'agit régulièrement d'une ingestion accidentelle de plante toxique dont l'aspect et/ou le goût exerce une attraction ou provoque la confusion (racines de Chardon à glu, sirop d'orgeat à base de noyaux d'abricots, etc.).

Chez l'adulte, il s'agit habituellement plutôt :

- soit d'une confusion avec un végétal comestible,
- soit d'un surdosage accidentel par des plantes médicinales destinées à traiter des affections organiques ou à jeter un sort aux mauvais esprits qui hantent des sujets que la médecine conventionnelle confie aux psychiatres,
- soit beaucoup plus rarement à une tentative d'avortement ou de suicide.

1 - 4 – VOIES D'ADMINISTRATION

La voie orale est la voie de prédilection dans la grande majorité des intoxications et peut concerner toutes les parties de la plante : racines, feuilles ou fruits.

La voie génitale est utilisée lors d'exceptionnelles manœuvres abortives.

1 - 5 – PHYSIOPATHOLOGIE, SYMPTOMATOLOGIE ET TRAITEMENT DES INTOXICATIONS VÉGÉTALES LES PLUS FRÉQUENTES EN TUNISIE.

1 - 5-1 – Le chardon a glu (en latin : *Atractylis gummifera* L., en arabe : الداد) :

Il s'agit d'une plante très répandue en Afrique du Nord et dans le pourtour méditerranéen. C'est une plante herbacée, vivace par ses parties souterraines très développées. Elle comporte en effet, deux parties :

- une partie aérienne formée par les feuilles, les fleurs et les fruits et
- une partie souterraine représentée par un volumineux rhizome.

Physiopathologie de l'intoxication :

Les principes toxiques contenus à plus grande concentration au niveau du rhizome sont : l'Atractyloside, le Carboxyatractyloside, l'Atractylgénine et le Carboxyatractylgénine (9,10). Ce sont des inhibiteurs de la phosphorylation oxydative s'opposant à la formation d'ATP à partir d'ADP au niveau des organites intracellulaires et en particulier au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique et conduisant au maximum à la nécrose cellulaire. Les cellules les plus vulnérables étant celles des parenchymes à haut niveau métabolique comme ceux du foie, du rein, du pancréas, du myocarde, etc.

Symptomatologie :

Il s'agit régulièrement (21 cas) d'une intoxication accidentelle, souvent collective (47 %) chez des enfants d'une même fratrie, se produisant au printemps dans une zone rurale et montagneuse.

Cliniquement les symptômes relevés comportent des céphalées, des épigastralgies, des vomissements, des signes d'insuffisance hépato-cellulaire : hématurie (à partir de la 12 ème heure), perte de connaissance, convulsions hypoglycémiques, ictère cutanéomuqueux, des signes d'insuffisance rénale : oligo-anurie, troubles hydro-électrolytiques (hyperkaliémie) accompagnées de troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme et également des perturbations de la fonction myocardique avec apparition à l'ECG de troubles de la conduction intra-ventriculaire.

Biologiquement on met en évidence :

- une hypoglycémie profonde difficilement réversible,
- une élévation très importante des enzymes hépatiques (transaminases de l'ordre de 25 à 50 fois les valeurs normales, lactico-déshydrogénases, créatinephosphokinases) signant l'importance de la cytolysé hépatique,
- une élévation très importante de la bilirubine à prédominance conjuguée, traduisant l'intensité de la cholestase,
- altération des facteurs de la coagulation,
- un effondrement de la Cléarence de la créatinine objectivant l'installation de l'insuffisance rénale.

Traitement : il est essentiellement symptomatique et évacuateur.

- Le traitement symptomatique , à envisager toujours en priorité, comporte la perfusion de solutions de glucose à 5 ou 10 %, le contrôle des troubles respiratoires, le maintien d'une diurèse supérieure à la normale et l'administration de facteurs de la coagulation ;
- L'évacuation digestive doit intervenir le plus précocement possible utilisant plusieurs moyens : lavage gastrique ou mieux vomissements provoqués, administration de charbon activé et/ou accélération du transit intestinal ;
- Le traitement physiopathologique incluant la transplantation hépatique et permettant la survie de l'intoxiqué, dans l'attente d'une régénération hépatique, pourra éventuellement être envisagée dans les situations les plus graves. La recherche actuelle explore également la voie de l'immunothérapie.

Lésions anatomiques : les données histo-pathologiques humaines qui ont pu être corrélées avec les résultats des expérimentations animales, effectuées chez le rat, sont en faveur des atteintes spécifiques suivantes :

En microscopie optique :

- vacuolisation hépatocyttaire périportale faite de macro et microvacuoles ;
- nécrose de coagulation intéressant l'épithélium des tubules rénaux proximaux et prédominant au niveau des territoires juxta-médullaires.

En microscopie électronique :

- les vacuoles correspondent à une confluence du réticulum endoplasmique ;
- ballonnisation des mitochondries avec raréfaction de leurs crêtes

1 - 5-2 – Le HARMEL (en latin : Peganum harmala L. ; en arabe : حرمل) :

Le harmel est connu sous divers noms : Bender tiffin, Rue verte, Rue sauvage. Il appartient à la famille des Zygophyllacées et se présente comme une plante herbacée vivace a feuilles divisées et ayant des fleurs solitaires, blanches veinées de vert. Le fruit est une petite capsule, de la grosseur d'un pois, accompagnée du calice persistant.

Le harmel se retrouve de façon abondante dans les zones subdésertiques de l'Afrique du Nord, dans certaines régions de l'Europe méditerranéenne et en russie méridionale.

En médecine traditionnelle différents modes d'emploi du harmel sont connus, qu'il s'agisse des feuilles ou des grains pris isolément ou encore de la plante entière.

Les voies d'administration sont également variées allant de la voie orale intéressant les différentes préparations issues des grains et les infusions préparées à partir des feuilles bouillies à l'application dermique locale ou à l'inhalation des fumées se dégageant des feuilles desséchées et roulées sous forme de cigarettes.

Les effets engendrés sont également très variés et justifient l'utilisation assez fréquente de cette plante en médecine traditionnelle : effet emmenagogue, ocytocique, abortif, antihelminthique, antipaludique, taenifuge, purgatif, émétique, antiseptique, cicatrisant sudorifique et diurétique.

Physiopathologie de l'intoxication :

Les grains de harmel renferment en moyenne 3 à 4 % d'alcaloïdes avec une brusque élévation de ce taux à la phase de mûrissement du fruit (11). Ces alcaloïdes sont au nombre de quatre : Harmane, Harmine, Harmaline et Harmalol ou Harmol. L'intrication de leurs actions conduit à la diversité des effets obtenus en clinique humaine. Leur structure chimique, parfaitement connue, associe un noyau indole à un noyau pyridine. Elle conditionnerait l'effet stimulant du système nerveux central des quatre alcaloïdes. La spécificité de l'action d'un alcaloïde par rapport à l'autre serait, par contre, en rapport avec la variation des radicaux et du nombre de doubles liaisons portées par le cycle commun. C'est cette variation qui expliquerait les nuances constatées au niveau des mécanismes d'action :

- Harmane, Harmine et Harmaline exerceraient :
 - soit un blocage direct des récepteurs cérébraux GABAergiques (Acide Gamma Amino Butyrique) et donc de leur médiation inhibitrice, produisant un effet stimulant qui serait responsable de l'élévation du tonus musculaire et au maximum de convulsions,
 - soit une facilitation de l'accès aux récepteurs GABAergiques d'une substance endogène qui serait du thromboxane A₂, dérivée des prostaglandines, et qui pourrait jouer un rôle important dans la régulation des mouvements calciques neuronaux et donc de l'excitabilité neuronale,Quoiqu'il en soit ces alcaloïdes prédisposeraient aux modifications des conductances membranaires sodiques et/ou calciques.
- Harmine et Harmaline exerceraient une action anticholinergique centrale pouvant expliquer les crises d'agitation et les manifestations digestives observées.
- Harmane et Harmaline exerceraient une action inhibitrice du système Dopaminergique central induisant une sédation et des perturbations du sommeil paradoxal.

Symptomatologie :

L'ingestion d'une cuillère à café d'un mélange de grains de harmel et de miel a provoqué en quelques minutes l'apparition de céphalées « en casque » intenses, de fourmillements des extrémités, de troubles sensoriels à type d'hypoacousie, d'amaurose et d'hallucinations visuelles (vision de flammes). Ces manifestations sont rapidement suivies de douleurs abdominales accompagnées de vomissements bilieux puis de troubles neurologiques (obnubilation, hypertonie des réflexes ostéo-tendineux). Ces signes ont été résolutifs à partir de la 30^{ème} heure moyennant un traitement symptomatique et évacuateur.

Le diagnostic positif d'une telle intoxication reposera en pratique sur :

- la reconnaissance et la description macro et microscopique de la plante consommée ;
- l'identification des alcaloïdes par chromatographie en couches minces (CCM) ou mieux leur identification et leur dosage par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) pratiquées sur un échantillon de contenu gastrique.

Traitement : il associe

- l'évacuation la plus précoce du contenu gastrique par vomissements provoqués suivis de l'administration de charbon activé,
- l'administration d'un traitement symptomatique des manifestations neurologiques centrales en recourant autant que possible au flunitrazépam, benzodiazépine la plus solidement fixée aux récepteurs GABAergiques, et ce, compte tenu des hypothèses physiopathologiques.

1 - 5-3 – La pomme épineuse (en latin : *Datura stramonium* L. variété Métel. ; en arabe : الكوخرة أو القنينطة) :

Le genre *Datura*, appartenant à la famille des Solanacées, est formé d'une vingtaine d'espèces. La pomme épineuse ou encore herbe au diable est une plante universelle qui se trouve aussi bien en Amérique, en Europe, en Afrique du Nord et en Afrique subsaharienne. Le *Datura* est annuel, de 50 à 100 cm de haut, rameux, à larges feuilles à la fois velues et un peu visqueuses, et d'odeur repoussante. Les fleurs en large entonnoir sont blanches, dressées, courtement pédonculées, de 6 à 10 cm de large. Le calice est d'un vert pâle, égalant presque les 2/3 de la corolle. Après la fleur se forme une capsule grosse comme une noix, dressée, robuste, hérissée d'aiguillons raides. On le trouve parfois avec des fleurs violacées au lieu des blanches. On le cultive à la fois pour ses fleurs, pour ses propriétés médicinales, et aussi parce qu'il a la réputation, vraie ou fausse, d'éloigner les taupes qui ne supportent pas l'odeur de ses racines.

Physiopathologie :

Toute la plante et en particulier les tiges, les feuilles et les graines contenues dans le fruit sont toxiques(12). Ils contiennent divers alcaloïdes qui représentent 0,20 % à 0,60 % de la plante (feuilles : 0,3 à 0,5 % ; tiges : 0,5 à 0,6 % ; graines : 0,3 %) : hyosciamine et apotropine et métaloïdine (ester tiglique de téloïdine ou dihydroxy 6-7 tropanol) pour le 2/3 et scopolamine pour le 1/3.

Ces alcaloïdes lui ont valu un usage médicinal dans le traitement de l'asthme par inhalation de la fumée dégagée par ses feuilles desséchées et mélangées au tabac ou par l'ingestion de « thé » au *Datura* préparé à partir d'infusions préparées à partir des graines contenues dans le fruit.

Les circonstances de survenue des intoxications comportent :

- l'ingestion de « thé » au *Datura* pratiquée de plus en plus, en groupe, dans un but toxicomanogène,
- l'ingestion de viandes d'animaux ayant consommé la plante (lapin, escargot).

Une fois ingérées ces alcaloïdes traversent rapidement la muqueuse digestive puis subissent un catabolisme partiel dans le foie avant d'être éliminées dans les urines.

En sachant que 77 % à 94 % de ces alcaloïdes sont éliminés dans les urines, en nature ou sous forme de métabolites, au cours des 24 premières heures. Leur élimination dans le lait des femmes qui allaitent a également été rapportée.

Les doses toxiques des alcaloïdes figurent sur le tableau suivant :

Alcaloïde	Adulte	Enfant
atropine	5 mg	0,1 mg
scopolamine	4 mg	0,1 mg
hyosciamine	4 mg	0,5 mg

Symptomatologie :

L'intoxication est annoncée par les manifestations oculaires comportant une mydriase avec photophobie et vue trouble, rapidement suivies par une sécheresse de la bouche, une soif intense, une dysphagie, des nausées et une difficulté de l'élocution. La peau est également sèche, chaude et parfois le siège d'une éruption érythémateuse intéressant généralement la face et le tronc. Tachycardie, palpitations et hyperthermie complètent le tableau clinique à cette phase de début. A fortes doses, cette phase est suivie par l'installation d'une hypertension artérielle, d'un état confusionnel rappelant l'ivresse alcoolique mais avec un délire et une agitation plus prononcés pouvant même conduire au coma convulsif.

L'évolution est habituellement favorable avec, cependant, une amnésie de la phase à symptomatologie centrale rapportée à la richesse de la plante en scopolamine. Exceptionnellement l'installation d'un coma, compliqué de troubles respiratoires et cardiaques, conduit au décès.

Le diagnostic positif repose sur les méthodes d'analyses chromatographiques ou plus simplement sur des tests qualitatifs comme le test à « l'œil de chat ».

Traitement : il est évacuateur, symptomatique et antidotique

- évacuation digestive par vomissements provoqués complétée par l'administration de charbon activé ;
- lutte contre l'agitation et le délire par le recours aux benzodiazépines en sachant que les phénothiazines sont absolument contre-indiqués dans l'intoxication par le *Datura*, en raison de leurs actions atropine-like et de leur effet alpha-bloquant qui pourrait aggraver l'état hallucinatoire et précipiter le collapsus cardio-vasculaire. De même, les signes anti-cholinergiques induits par ces alcaloïdes peuvent être aggravés par l'administration concomitante de médicaments à propriétés anti-cholinergiques comme l'amantadine, certains anti-histaminiques, antidépresseurs tricycliques ou même des butyrophénones.
- Le traitement antidotique repose sur le salicylate de physostigmine ou le sulfate d'ésérine, antagonistes des signes anti-cholinergiques, dont l'usage est limité aux cas les plus sévères.

1 - 5 -4 – LE RICIN (en latin : Ricinus communis L. ; en arabe : الخروع) :

Le Ricinus communis appelé en anglais castor bean est un arbuste ornemental originaire d'Afrique pouvant atteindre plusieurs mètres de hauteur. Ses feuilles sont grandes, longuement pétiolées, profondément découpées. Les fleurs se présentent en grappes terminales ou axillaires. Les fruits sont des capsules épineuses(comme la châtaigne) renfermant trois graines ovales de 15 à 20 mm de long , aplaties sur une face et convexes sur l'autre, avec un tégument brillant, marbré, dur, faisant penser à une énorme tique.

Physiopathologie :

La toxicité de cette plante s'explique par la présence d'albumines glycosylées ou lectines. On a séparé deux molécules distinctes, la ricine, fraction toxique inhibant la synthèse protéique, et l'agglutinine, fraction hémagglutinante. Selon les auteurs, le nombre des ricines et des agglutinines est variable. On retrouve également ricines et ricinallergène.

La ricine n'est présente que dans la graine, alors que le ricinallergène est présent dans le péricarpe, la graine et les feuilles.

Il faut remarquer que, les lectines du ricin n'étant pas liposolubles, l'huile de ricin ne présente pas la toxicité de la graine. De même, les graines avalées sans être mâchées seraient sans danger car l'enveloppe de la graine s'opposerait à la libération des lectines. Par contre, les tourteaux de ricin sont hautement concentrés en principes actifs.

Symptomatologie :

Si la graine a été mâchée, une symptomatologie digestive va apparaître dans les heures qui suivent l'ingestion (certains auteurs parlent d'un délai de plusieurs jours) comportant nausées, vomissements, douleurs épigastriques, coliques abdominales et diarrhées parfois sanglantes pouvant conduire à la déshydratation. Une hémolyse et une hypoglycémie sont quelquefois rapportées.

L'identification et le dosage de la ricine sont possibles grâce à une technique radio-immunologique.

Traitement : évacuateur et symptomatique, la ricine n'étant pas dialysable et donc peu éliminée dans les urines(Kopferschmitt).

1 - 5 -5 – Les noyaux d'abricot(قلوب المشماش):

Les noyaux d'abricot renferment, comme les amandes amères, d'une part un glucoside cyanogénétique, l'amygdaline, situé dans le parenchyme des cotylédons et d'autre part de l'émulsine localisée dans les faisceaux libéro-ligneux. Lorsque les cellules sont broyées lors de la mastication, l'hétéroside est hydrolysé par l'émulsine et produit de l'acide cyanhydrique. Cinq à vingt-cinq noyaux d'abricot déterminent une intoxication grave chez l'enfant.

Physiopathologie :

L'ion cyanure est un poison cellulaire. En se liant au fer ferrique de la cytochrome-oxydase, il bloque la chaîne respiratoire mitochondriale.

Symptomatologie :

Les manifestations cliniques de l'intoxication cyanhydrique sont la conséquence de l'effet anoxiant. Il s'agit habituellement de céphalées, de sensations vertigineuses, d'un état d'agitation et de confusion. Dans les intoxications sévères on assiste d'emblée à une dyspnée suivie rapidement d'une perte de connaissance et de convulsions avec installation rapide d'une acidose métabolique majeure et de troubles hémodynamiques conduisant au décès en quelques minutes. Une réanimation précoce et adaptée permet une guérison complète. A l'inverse, le retard à la mise en œuvre du traitement pérennise l'anoxie qui engendre des lésions cérébrales définitives génératrices de graves séquelles neurologiques : décortication, syndrome extra-pyramidal ou cérébelleux, détérioration intellectuelle, troubles du comportement.

Traitement :

Ce qu'il ne faut pas faire :

- la respiration bouche à bouche : car l'acide cyanhydrique est en partie éliminé par voie respiratoire,
- l'utilisation des nitrites destinées normalement à provoquer une méthémoglobinémie dans l'objectif d'attirer les ions CN par le fer ferrique de cette dernière libérant ainsi celui des cytochromes – oxydases mitochondriales. Cependant il faut remarquer que :
 - la production de méthémoglobine par les nitrites est difficilement contrôlable pouvant aggraver l'hypoxie ;
 - les nitrites ont un effet vasodilatateur qui aggrave les troubles hémodynamiques.

Ce qu'il faut faire :

- traitement symptomatique :
 - correction de l'acidose métabolique ;
 - traitement des convulsions par diazépam ou clonazépam ;
 - oxygénothérapie au moyen d'une ventilation artificielle avec une fraction d'oxygène (FiO₂) à 1 durant les trois premières heures, puis FiO₂ à 0,5 durant les six heures suivantes et FiO₂ à 0,3 jusqu'à la 24^{ème} heure.
- Traitement antidotique :
 - Hydroxocobalamine (précurseur de la vitamine B12) : la posologie initiale conseillée pour un adulte est de 5 g pour un adulte en perfusion rapide IV, éventuellement renouvelée si l'effet antidotique s'avère incomplet.

1 - 5 –6 – LE LAURIER ROSE (en latin : Nerium oleander L. ; en arabe : الدّ فلة) :

Le laurier rose est un arbrisseau pouvant atteindre 2 à 3 mètres de haut aux feuilles persistantes, verticales, ovales et lancéolées, aux fleurs non seulement roses, mais aussi rouges, blanches et jaunes et ayant pour fruit un follicule.

Physiopathologie :

Les principes actifs sont principalement des hétérosides stéroïdiques, voisins des hétérosides digitaliques, dont le plus important est l'oléandrine ou oléoandroside ainsi que la nériine ou néroside. Ces principes se retrouvent dans toutes les parties de la plante, les feuilles contenant environ 0,1 % d'oléandrine.

Ces hétérosides, proches des hétérosides cardiotoniques de la Digitale pourpre, agissent au niveau cellulaire par de nombreux phénomènes, dont l'inhibition des échanges Na – K au niveau de la membrane cellulaire (blocage de l'ATPase Na – K membranaire) et par augmentation du calcium ionisé disponible au niveau de la myofibrille.

Symptomatologie :

Comme dans le cas de la Digitale pourpre, la définition classique est un « bradycarde qui vomit ». En fait, à côté des vomissements les troubles cardiaques sont polymorphes : bradycardie, tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation ventriculaire nécessitant une surveillance en milieu spécialisé en raison du risque vital. Parallèlement existe très souvent une hyperkaliémie, ainsi que des visions colorées.

Traitement : évacuateur, symptomatique et antidotique.

La gravité potentielle de cette intoxication pourra nécessiter en fonction des circonstances une hospitalisation en milieu spécialisé, où l'on procèdera :

- aux gestes d'évacuation gastriques et à l'administration de charbon activé ;
- au contrôle de la bradycardie par l'utilisation de l'atropine, et à celui des troubles du rythme cardiaque par le recours à la lidocaïne, à la diphényl-hydantoïne voire à l'entraînement électro-systolique ;
- le traitement de choix actuel demeurant, lors d'intoxication grave, l'utilisation d'anticorps spécifiques. Le calcium est contre-indiqué.

1 - 5 -7 - LA MORELLE NOIRE (en latin : Solanum nigrum L. ; en arabe : عنب الذيب أو طماطم الكلاب أو طميطة) :

Physiopathologie :

La plante porte des fruits ou baies qui renferment des gluco-alcaloïdes du type Solanine et des Saponosides qui ont une toxicité digestive et un effet atropinique expliquant la symptomatologie. Les doses toxiques de Solanine sont de 20 à 25 mg chez l'adulte et de 4 à 5 mg chez l'enfant.

Symptomatologie :

Les principaux signes de l'intoxication comportent des nausées, des vomissements, une diarrhée, une tachycardie, une arythmie, une hypotension artérielle, un délire, une agitation psychomotrice, une paralysie, un coma et des convulsions. Au plan biologique, une élévation modérée des transaminases a été rapportée. On considère de bon pronostic la survie à la 24^{ème} heure du patient. En cas d'évolution fatale le décès est le fait des troubles du rythme cardiaque ou d'une défaillance hémodynamique ou respiratoire(25,29).

Traitement : évacuateur et symptomatique

1 - 5-8 – LA SCILLE MARITIME (en latin :Urginea maritima L.;en arabe : عنصل) :

C'est une Liliacée qu'on ne trouve que sur les bords de la méditerranée, où on voit en dehors de sa saison affleurer au ras du sol ses énormes bulbes, qui peuvent avoir jusqu'à 20 cm de diamètre. C'est en automne qu'apparaissent les feuilles, qui sont larges, lancéolées, entières et dressées. C'est en septembre-octobre que se montrent les fleurs sous la forme d'un épi serré de fleurs blanches d'un mètre de haut et davantage. Elles sont très serrées et disposées en spirales. La corolle est blanche, mais veinée de vert à l'extérieur.

Physiopathologie :

La Scille maritime contient une toxine appelée Scillarénine et quelques autres voisines. L'action de cette toxine s'apparente de celle de la digitaline et on en extrait de plus un remède puissamment diurétique, de maniement dangereux.

Symptomatologie :

Les signes de l'intoxication comportent nausées, vomissements, convulsions, hyperkaliémie, blocs auriculo-ventriculaires et arythmies ventriculaires analogues à ceux de l'intoxication digitalique et justifient le même traitement.

1 - 5-9 – L'ABSINTHE (en latin : Artemisia absinthium L.; en arabe : شجرة مریم) :

Physiopathologie : Les principes actifs contenus dans cette plante comportent :

- 0,2 à 0,6 % d'alpha et de bêta thuyone et thuyol extraites de l'huile essentielle ;
- un alcaloïde, l'absinthine, qui possède un goût extrêmement amer.

Symptomatologie :

L'essence d'absinthe est un toxique provoquant des troubles psychiques et sensoriels et, à fortes doses, des crises convulsives. Une jeune fille de 19 ans ayant consommé une tisane d'absinthe pour lutter contre les douleurs menstruelles a présenté un coma résolutif en 48 heures et laissant place à une asthénie profonde.

Traitement : évacuateur et symptomatique

1 - 5-10 – L'ARMOISE – HERBE BLANCHE (en latin : Artemisia herba alba ; en arabe : الشبّيح) :

Physiopathologie : les principes actifs contenus dans cette plante comportent :

- 1 à 2 % de carbures terpéniques : cinéol et terpinéol extraites de l'huile essentielle ;
- des lactones sesquiterpéniques dont la principale est la santonine ou santanolactone qui est pouvoyeuse de troubles digestifs et neurosensoriels.

Symptomatologie : une femme de 40 ans ayant consommé les feuilles de la plante, comme vermifuge, a rapidement présenté des épigastralgies associées à des fourmillements et à un prurit généralisé.

Traitement : évacuateur et symptomatique.

1 - 5 –11 – LA COLOQUINTE (en latin : Citrillus colocynthis ; en arabe : الحنظل) :

La coloquinte est une Cucurbitacée d'origine tropicale, qu'on trouve à l'état sauvage tout autour du bassin méditerranéen. La plante à le port rampant d'un concombre, ses fleurs sont jaunes et dioïques comme il est de règle dans toute la famille, et elles sont suivies de fruits globuleux, de taille très variable, généralement jaune vif, charnus et d'une amertume épouvantable.

Physiopathologie : la coloquinte renferme 2 principes actifs : la colocynthe et la colocynthine. Cette dernière confère à la plante un effet purgatif extrêmement violent et dangereux, qui provoque généralement des hémorragies intestinales dont l'issue est souvent fatale. Le seul intérêt de cette plante réside dans les substances pharmaceutiques qu'on a pu en tirer et auxquels on reconnaît un effet hypoglycémiant.

Symptomatologie : les manifestations cliniques rapportées à l'intoxication par la coloquinte comprennent des vertiges, des épigastralgies, des nausées, des vomissements et une diarrhée.

Traitement : évacuateur et symptomatique

1 - 5 –12 – LA RUE DES MONTAGNES (en latin : Ruta montana L. ; en arabe : فيجل الجبل) :

Physiopathologie : les feuilles de la plante renferment de la rutine connue pour son effet protecteur sur les capillaires (réduction de la fragilité capillaire). La méthyl-cétone contenue dans la plante provoque une congestion pelvienne et des contractions utérines conduisant aux hémorragies utérines et à l'avortement en cas de grossesse.

Symptomatologie : les signes classiquement rapportées après ingestion de la plante comprennent des douleurs épigastriques intenses, des vomissements et une hypersalivation. Un œdème et des tremblements de la langue sont observés. Un état d'excitation précède habituellement la survenue de convulsions. L'hypotension artérielle et la bradycardie seraient suivis par un état de choc cardiogénique. Chez la femme enceinte des douleurs hypogastriques, une hémorragie utérine et un avortement peuvent survenir. L'évolution fatale précoce après ingestion de la rue des montagnes serait rapportée aux perturbations hémodynamiques sévères, aux convulsions et à la défaillance

hépato-rénale secondaire. En cas d'application cutanée de la plante une dermatite par photosensibilisation a pu être observée.

1 - 6 – CONDUITE A TENIR DEVANT UN SUJET VICTIME D'UNE INTOXICATION VEGETALE

Plusieurs situations peuvent se présenter :

- ou bien la plante est déjà identifiée et le médecin devra alors en connaître rapidement la toxicité soit du fait de son expérience soit en se référant au centre anti-poison local (Centre anti-poison de Tunis Tél : 01 33 55 00) ;
- ou bien la plante est mal connue par l'entourage de la victime ou connue sous une dénomination populaire spécifique à la région ou au pays et ne figurant pas sur l'index des équivalences avec les dénominations latines.

Dans cette dernière situation il faudrait, pour l'identifier, recourir à l'aide d'un botaniste, d'un pharmacien, d'un herboriste ou d'un horticulteur auquel on présentera les débris végétaux résiduels. Sinon, il faudra décrire minutieusement par téléphone toutes les parties de la plante au médecin de garde du centre anti-poison qui pourra de plus tenir compte d'autres éléments comme l'origine du végétal, les signes cliniques présentés,...afin d'évaluer le risque toxique et de proposer l'attitude thérapeutique.

Le médecin du centre anti-poison pourra parfois découvrir une autre cause aux troubles décrits comme la présence de résidus de pesticides sur certains végétaux. Cependant, l'identification exacte du végétal en cause, passe souvent au deuxième plan par rapport à la nécessité d'une prise en charge thérapeutique symptomatique immédiate. Notons que la fréquente symptomatologie digestive de ces intoxications participe souvent à accélérer l'élimination des principes toxiques qui est encore favorisée par les vomissements provoqués. Chez le petit enfant, il faut par contre, relever le risque de déshydratation inhérent à la pérennisation de ces troubles.

Au plan de la prévention quelques mesures spécifiques s'imposent parfois comme :

- la prohibition de la plantation de végétaux décoratifs toxiques dans les lieux admettant des collectivités de petits enfants comme les cours de récréation des maternelles ;
- l'inclusion dans les programmes des activités scolaires d'éveil de séances de sensibilisation sur les dangers toxiques de l'environnement.

REFERENCES :

1. Becker G. : Plantes toxiques. Gründ. 1995.
2. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C and al. : Unconventional medicine in the United States. N Engl J Med, 1993; 328 : 246-252.
3. Maclennan AH, Wilson DH, Taylor AW : Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. Lancet, 1996; 347 : 569 – 573.
4. Krenzelok EP, Jacobsen TD, Aronis JM : Plant exposures : A state profile of the most common species. Vet Human Toxicol, 1996; 38 : 289 –298.
5. Hamouda C., Hedhili A., Ben Salah N., Ben Brahim NE et Al . : Plant poisonings from herbal medication admitted to a Tunisian Toxicologic intensive care unit, 1983 – 1998. Vet Human Toxicol , 2000, 42 : 137 –141.
6. Pottier Alapetite G. : Flore de la Tunisie angiospermes dicotyledones. Publications scientifiques Tunisiennes 1981.
7. Boukef MK : Les plantes dans la médecine traditionnelle Tunisienne. Collection médecine traditionnelle et pharmacopée, Agence de coopération culturelle et technique 1986.
8. Le Floch E. : Contribution à une étude ethnobotanique de la flore Tunisienne. I.O.R.T. 1983.
9. Ben Salah N., Lakhel S., Amamou M., Hedhili A., Jerbi Z., Yacoub M., Chedly A. : Acute poisoning due to ingestion of *Atractylis gummifera* L. Jacob B and Boute W. Advances in forensic sciences, 1995;5 : 101 –103.
10. Ben Salah N. : *Atractylis gummifera* L. IPCS INTOX. Published on behalf international programme on chemical safety. United Nations Environmental Programme, International Labour Organisation and World Health Organisation. 1998.
11. Ben Salah N., Amamou M., Jerbi Z., Ben Salah F. et Yacoub M. : un cas de surdosage en *Peganum harmala* L. Journal de toxicologie clinique et expérimentale, 1986, 6 : 319 – 322.
12. Hedhili A., Slim N., Ben Salah N, Ben Naceur N., Ben Charnia F., Boukef MK, Amamou M., Yacoub M. : Overdose collective par une plante toxicomanogène de la famille des Solanacees « Koukhra ». Essaydali, 1991, 39 : 15 –16.

2 - Intoxications Aiguës par le Chloralose.

L'intoxication aiguë au chloralose de part sa fréquence dans notre pays, reste un sujet d'actualité un siècle après la découverte de la molécule. Il s'agit d'un rodenticide organique de synthèse, de formule chimique $C_8H_{11}Cl_3O_6$ obtenu par condensation équimolaire à $100^\circ C$ d'une molécule de glucose $C_6H_{12}O_6$ et d'un chloral C_2Cl_3OH . Il est synthétisé pour la première fois en 1889 par Heffter. Le chloralose est utilisé en expérimentation animale comme anesthésique général dès 1918 par Richet aux doses de 0,25 à 0,50g [1]. Il est utilisé par la suite comme hypnotique et sédatif aux doses de 0,10 à 0,20g [2,3]. Le chloralose n'est plus utilisé en clinique. Actuellement, le chloralose est utilisé comme raticide. Dans notre pays, la présentation commerciale est celle de sachets de chloralose pure à 3g, 7g et 9g ; sous forme d'un très fin granulé de couleur rose ou oranger. Ce pesticide est en vente libre dans les épiceries et les drogueries ainsi que dans les pharmacies (Raticide 50 ®, Raticide solabo triple).

2 - 1 - DONNES EPIDEMIOLOGIQUES

Les intoxications médicamenteuses constituent le principal motif de consultation aux urgences toxicologiques du centre d'assistance médicale urgente à Tunis (66%). Les ingestions de caustiques, essentiellement représentées par l'eau de Javel, occupent la seconde place (15%). L'intoxication aiguë aux pesticides représente 8% de l'ensemble des intoxications aiguës. 77% d'entre elles sont des ingestions de chloralose et 10% d'intoxications par les inhibiteurs des cholinestérases [4]. En comparant ces incidences avec celles des années soixante dix nous constatons d'une part une régression des cas d'intoxication aux pesticides (23% en 1978) et une inversion du rapport inhibiteurs des cholinestérases / Chloralose [2,5]. Ces résultats peuvent être expliqués d'une part par la disponibilité du chloralose qui est en vente libre, et son bas prix d'achat (1 dollar les 3g) et d'autre part par la réglementation plus rigide de la vente des autres pesticides à usage agricole. Par ailleurs, les 15% de récurrences s'expliquent par le profil hystérique des malades et l'évolution souvent bénigne (toxique fonctionnel), plus de peur que de mal.

A partir d'une étude étalée sur cinq ans (1995 –1999), nous avons retenu 509 cas d'intoxications par le chloralose (Tableau 1). L'âge moyen est de 24 ± 9 ans (12 à 85 ans). Le sex ratio est de 2 hommes pour 3 femmes. La majorité de nos patients sont des citoyens (86%) . Le délai entre l'ingestion et la prise en charge est inférieur à 1 heure dans 26,6 % des cas (15 minutes à 15 heures). Il s'agit dans tous les cas d'ingestions volontaires dans un but suicidaire. La récurrence est relevée chez 76 patients (15%). Le recours au chloralose au cours des tentatives de suicide antérieures est noté dans 48 cas. Les principaux signes cliniques à l'admission sont l'altération de l'état de conscience avec un Glasgow coma scale

(GCS) moyen à 9 ± 3 , les myoclonies spontanées et ou provoquées (80,8%) (tableau 2), l'hypersécrétion bronchique (69%) et la détresse respiratoire (22%). Seulement onze patients (2%) ont présenté un état de choc à l'admission en réanimation. Des anomalies électrocardiographiques sont retrouvées chez 31 patients (6%). Elles sont à type de troubles de la conduction dans 15 cas, de troubles de la repolarisation dans 10 cas, et de troubles du rythme dans 6 cas. L'hypoxémie et l'acidose métabolique sont les principaux signes biologiques constatés à l'admission (tableau 3). Le degré de gravité initial et le retentissement systémique de l'intoxication sont attestés respectivement par un indice de gravité simplifié (IGSII) à 29 ± 14 et un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) retrouvé dans 23% des cas. Tous les patients ont eu un traitement évacuateur (lavage gastrique) et un traitement épurateur (charbon activé à doses répétées, 30g toutes les 4 heures par sonde nasogastrique). La ventilation mécanique contrôlée a été réalisée dans 85,3% des cas. La sédation a été assurée par le diazepam (valium®) à la dose totale moyenne de 87 ± 15 mg. L'évolution est marquée par le réveil du patient après une durée moyenne de coma de 9 ± 6 heures. La survenue d'une pneumopathie d'inhalation chez 73 patients (14,4%) . La durée moyenne de la ventilation est de 16 ± 5 heures. Le sevrage de la ventilation mécanique a été réalisé après récupération d'un état de conscience normal après une épreuve positive à la pièce en "T" avec de l'oxygène et après une évaluation clinique et gazométrique. La durée moyenne de séjour est de 52 ± 20 heures. Nous avons eu trois décès (0,6%) secondaires à une anoxie cérébrale prolongée en raison d'une prise en charge médicale très tardive.

Tableau 1
Incidences des intoxications au chloralose
hospitalisées en Réanimation

Année	Nombre de personnes
1995	75
1996	84
1997	108
1998	119
1999	123

Total	509

Tableau 2
Classification des malades en grade neurologique

Grade Effectif pourcentage	Sémiologie neurologique neurologique à l'admission	Dose moyenne de chloralose	
Grade 1 75 cas 14,7%	13≤GCS≤15 Pas de myoclonies	<0,5g	
Grade 2 cas 15,2%	9≤GCS≤12 Réflexes ostéotendineux vifs Hypertonie, Myoclonies provoquées	1,5g	77
Grade 3 65,5%	4≤GCS≤8 Réflexes ostéotendineux vifs Hypertonie, Myoclonies spontanées	3g	333 cas
Grade 4 4,4%	GCS=3 Réflexes du tronc présents Réflexes ostéotendineux abolis	6 à 9g	22 cas
Grade 5	GCS=3 Réflexes du tronc abolis EEG plat (mimant une mort cérébrale)	24g	1 cas 0,2%

Tableau 3
Principaux signes biologiques à l'admission en réanimation

Signe biologique Pourcentage	Effectif	
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	221	43,4%
HCO ₃ ⁻ ≤ 22mmol/l	156	30,6%
CPK ≥ 5fois la normale	103	20,2%
K ⁺ ≤ 3,3mEq/l 10,8%	55	

2 - 2 - SYMPTOMATOLOGIE

Après l'ingestion, l'absorption du chloralose est rapide et la précocité d'apparition des premiers signes cliniques est inversement proportionnelle à la dose avec des extrêmes allant de quelques minutes à 90 minutes. Les manifestations cliniques [9-11] sont à type d'altération de l'état de conscience, d'hypothermie, d'hypoventilation alvéolaire et de myoclonies. Les myoclonies sont asymétriques, polymorphes variables dans le temps (sporadiques et subintrantes) spontanées et provoqués après stimulation. L'amélioration du score de Glasgow et la disparition des myoclonies annoncent généralement l'imminence du réveil. Il est à signaler que des myoclonies de type fonctionnel survenues dans les suites d'intoxications par le dichlorvos (ester organophosphoré) et par certaines plantes [12] ont déjà été rapportées. Ces myoclonies sont réversibles sous traitement symptomatique et après épuration du toxique; par opposition aux myoclonies généralisées, symétriques, subintrantes, difficilement contrôlés par les différents traitements, secondaires à une atteinte organique [14-16].

Cinq grades neurologiques ont pu être individualisés dans notre série. Ces formes cliniques symptomatiques semblent être en corrélation avec la dose de chloralose ingérée et le délai de prise en charge. En plus des formes hypertoniques les plus fréquentes, il existe des formes associant un coma profond aréactif, avec hypotonie et aréflexie ostéotendineuse (Grades 4 et 5). La

présentation de coma avec sidération neurovégétative et tracé électroencéphalographique plat simulant une mort cérébrale ou une intoxication massive aux barbituriques (Grade 5) a déjà été rapportée [17-20]. Avec le développement des techniques de réanimation, ces victimes d'ingestion massive de chloralose peuvent évoluer favorablement et la guérison complète sans séquelles est la règle.

Le réveil du coma toxique au chloralose survient lors d'intoxication légère (≤ 3 g) en quelques heures. Il est plus tardif lors d'intoxications sévères (3g à 6g) et en quelques jours en cas d'intoxication massive. Pendant la phase de réveil les patients passeront successivement par les différents grades décrits au Tableau 2 avant de reprendre un état de conscience normal. C'est ce qui explique l'apparition secondaire après une période latente de coma calme hypotonique des myoclonies. C'est le cas de l'unique patiente de Grade 5 rapportée dans notre série. Elle est admise dans un tableau clinique mimant la mort cérébrale. Elle a commencé à présenter des myoclonies à partir de la 72ème Heure d'hospitalisation. Ces manifestations correspondent à "l'agitation nocturne survenant après le coma calme" rapportée par certains auteurs [19-21]. Par la suite les myoclonies diminuent progressivement d'amplitude et leur seuil de stimulation augmente progressivement. Avant le réveil le malade passe par une phase de sommeil profond.

L'EEG peut être contributif pour porter le diagnostic d'intoxication aiguë au chloralose [22]. L'aspect EEG a été décrit par de nombreux auteurs [23-26]. Il montre typiquement un ralentissement global de l'activité de base à type d'onde delta 2 à 3 cycles/s prédominant aux dérivations frontales. Sur cette activité de base se greffent quelques rythmes de fréquence plus rapide et des images de pointe réalisant un aspect de pointe onde typique ou dégradé le plus souvent d'allure bilatérale symétrique et synchrone. Selon Kurtz et col. Il n'existe aucune correspondance entre les tracés EEG et EMG pratiqués simultanément même après stimulation somesthésique (réactivité dissociée) [24,27]. Notons la normalisation du tracé EEG dès la reprise d'un état de conscience [14,24]. Ainsi les constatations électrophysiologiques viennent corroborer les résultats des travaux expérimentaux de Richet et Chauchard [1,28] traitant des mécanismes physiopathologiques de l'intoxication au chloralose.

La symptomatologie de l'intoxication au chloralose associe paradoxalement un effet anesthésiant et un effet convulsivant. Les mécanismes physiopathologiques responsables de ce tableau clinique restent un sujet de controverse. le chloralose exercerait une action dépressive au niveau du système nerveux central associée à une hyperexcitabilité motrice d'origine médullaire liée à la suppression des fonctions inhibitrices de la substance réticulée sur le cortex d'une part et sur le centre médian du thalamus et les circuits inhibiteurs du système récurrent de Renschaw d'autre part [23,25,27,29,30]. Cette action est comparable à celle de la tétanospasme tétanique à la différence que l'exotoxine

du Clostridium Tétani exerce son effet au niveau de la moelle et le malade reste conscient.

L'importance de l'hypersécrétion bronchique a pu faire évoquer l'oedème pulmonaire hémodynamique [31]. La tolérance hémodynamique est en général très bonne. Cependant des états de collapsus circulatoire avec des pressions veineuses centrales basses ont été signalés au cours d'intoxications massives [20]. L'équilibre acido-basique est souvent perturbé en rapport avec une agression acide directe par accumulation d'acide lactique liée à l'anoxie cellulaire survenant au cours des myoclonies[32].

2 - 3 – DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Dans notre étude, le chloralose a été mis en évidence dans le liquide de lavage gastrique et ou dans les urines par la réaction de Fujiwara-Ross [6,7] et l'absence de tout produit associé a été vérifié par des dosages toxicologiques qualitatifs [8]. Bien que l'analyse qualitative du chloralose par la réaction alcalino-pyridinique de Fujiwara-Ross est non spécifique : cette réaction est positive aussi pour le chloral, l'acide trichloracétique, l'iodoforme, le bromoforme, le tétrachlorure de carbone et le trichloréthylène. Le diagnostic d'intoxication aiguë au chloralose est fortement évoqué sur un faisceau d'arguments : anamnestiques du patient et/ou de son entourage, cliniques, et par la recherche qualitative de chloralose dans les liquides biologiques.

2 - 4 - TRAITEMENT

Le traitement symptomatique associe la sédation et le contrôle des myoclonies, l'intubation et la ventilation mécanique, la stabilisation des paramètres hémodynamiques et le contrôle des perturbations biologiques. Dans la série de Richelme et col. le taux d'intubations trachéales est de 75%. La ventilation mécanique contrôlée réalisée uniquement chez la moitié de leurs patients est de brève durée, 72 heures en moyenne [11]. Les myoclonies réagissent très bien à l'administration intraveineuse de diazépam qui les fait disparaître. L'administration de diazépam à la dose de 10 mg devra être répétée à plusieurs reprises dès la réapparition des myoclonies. Depuis une année, nous utilisons du midazolam au pousse seringue électrique à la dose de 5 à 10 mg / heure jusqu'à l'obtention du contrôle total des myoclonies. Le clonazépam (Rivotril®) a aussi été utilisé avec succès pour le contrôle des myoclonies[33]. Le recours au propofol® au cours d'un coma myoclonique réfractaire aux benzodiazépines a été rapporté [34]. Cet agent hypnotique a été utilisé avec succès pour le contrôle de certains états de mal convulsifs réfractaires aux autres thérapeutiques [35].

Le traitement évacuateur associe le lavage gastrique et l'administration de charbon activé à dose unique. En l'absence de données toxicocinétiques, une étude prospective comparant l'administration du charbon activé seul au lavage gastrique permettrait d'évaluer à sa juste valeur l'intérêt du lavage gastrique au

cours de l'intoxication aiguë au chloralose. Richelme et col. proposent l'administration de 100 ml de mannitol à 2% dans la perspective de provoquer une diarrhée osmotique ce qui, d'après les auteurs, limiterait l'absorption intestinale [11]. Le traitement épurateur par hémoperfusion sur colonne de charbon activé a été rapporté [36]. Bien que l'extraction du chloralose s'est révélée remarquablement élevée, le recours à ce moyen thérapeutique invasif et onéreux reste sans fondement surtout qu'il s'agit d'un coma myoclonique, réversible, et que l'issue fatale est plutôt due aux complications du coma qu'aux effets toxiques du chloralose.

Malgré la gravité apparente du tableau clinique initial, le pronostic de l'intoxication aiguë au chloralose est excellent si le traitement symptomatique est mis en route rapidement. □

[Références]

1. Richet CH. Anesthésie générale par le chloralose. C R Acad Sc 1918; **166**:1026.
2. Hatira A. Intoxications aiguës au chloralose à propos de 87 cases. Thèse Tunis 1981.
3. Landouzy L, Parie P, Moutard- Martin R, Segard CH. Therapeutic effects of chloralose. Mem Soc Biol 1893; **45**:8-16.
4. Karma S, Zhioua M, Ben Salah N et al. Profil épidémiologique des malades reçus à l'urgence spécialisée de toxicologie (Abstract). Tunisie Médicale 2000; **Sp78**:317.
5. Yacoub M, Kamoun M, Amamou M. Morbidité et mortalité par intoxication en Tunisie, bilan de deux ans d'activité du CAP de Tunis. Toxicovigilance-Collection Med Leg & Toxicol Med 1978; **110**: 43-55.
6. Flouvat B, Roux A, Irondelle B et al. Protocole analytique applicable aux milieux biologiques dans les tentatives d'autolyse. Eur J Toxicol 1975; **8**:305-18.
7. Gras G, Pellissier C, Fauran F. Toxicologic Analysis of chloralose, Application to 3 cases of acute intoxication. Eur J Toxicol Environ Hyg 1975; **8**: 371-7.
8. Descous I, Choisy H. Stratégie analytique dans les intoxications courantes. L'eurobiologiste 1992; **200**:245-9.
9. Bismuth C, Baud F, Conso F et al. Intoxication aiguë au chloralose in toxicologie clinique. Flammarion Med Sciences Edit Paris 1987: 129-30.
10. Thomas HM, Simpson D, Prescott LF. The toxic effects of alpha-chloralose. Hum Toxicol 1988; **7**:285-7.
11. Richelme C, Duval G, Gérard J et al. Intoxication aiguë volontaire au chloralose. Cah Anesthesiol 1985; **33**: 589-92.

12. Hamouda C, Amamou M, Yacoub M et al. Neuropathy subaiguë avec atteinte des paires crâniennes compliquant une ingestion massive de dichlorvos. *JEUR* 1995; **8**: 75-8.
13. Mellerio F, Levy-Alcover MA. Myoclonus of toxic origin. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1982; **12**:210-8.
14. Obeso JA, Viteri C, Martinez Lage JM, Marsden CD. Toxic myoclonus. *Adv Neurol* 1986; **43**:225-30.
15. Hamouda C, Amamou M, Yacoub M et al. Intoxication aiguë au bromure de méthyle, à propos de 10 cas. *Rean Urg* 1998; **7**: 287-92.
16. Haegy JM, Laplatte G, Gutbub AM, Schneider J. Activité électroencéphalographique nulle au cours d'une intoxication réversible par le chloralose. *Rean Soins Intens Med Urg* 1985; **1**:127-30.
17. Gosset S, Carjuzaa A, Seguin P et al. Intoxication aiguë grave au chloralose. *Cah Anesthesiol* 1989; **37**: 293-4.
18. Clement S, Savy FP, Dumont D et al. Le chloralose, persistance des intoxications volontaires en milieu rural, à propos de douze observations. *J Med Leg* 1992; **35**:105-9.
19. Moene M, Cuche M, Trillet M et al. Les problèmes diagnostiques au cours de l'intoxication aiguë au chloralose, à propos de 6 cas. *J Med Lyon* 1969; 1483-93.
20. Tempe JD, Kurtz D. Intoxication aiguë au chloralose. *Le concours médical* 1972; **94**:801-13.
21. Dardaine V, Legras A, Lanotte R et al. Brassat N, Furet Y. Unrecognised chloralose poisoning. *Intensive Care Med* 1992; **18**:497.
22. Shita A, Cornil A, Ectors M. Les aspects cliniques et électroencéphalographiques d'un cas d'intoxication sévère au chloralose. *Clinical Acta Clin Belg* 1981; **36**:20-4.
23. Boudouresques J, Roger J, Naquet R et al. Intoxication aiguë au chloralose, état de mal myoclonique, évolution électroencéphalographiques *Rev Neurol* 1966; **114**:312-7.
24. Mellerio F. Aspects électroencéphalographiques des intoxications aiguës. Masson & Co edition, Paris 1964, p 494.
25. Manzo L, Richelmi P, Crema A. Electro cerebral changes in acute alphachloralose poisoning, a case report. *Vet Hum Toxicol* 1979; **21**: 245-7.
26. Kurtz D, Tempe JD, Weber M et al Intoxication aiguë au chloralose, aspects électrocliniques. *Rev Neurol* 1967; **117**:498-506.
27. Chauchard A, Chauchard P. L'excitabilité nerveuse motrice centrale et périphérique chez le chien anesthésié au chloralose. *Soc Biol* 1939; **7**. Paris.
28. Cornette M, Franck G. Manifestations cliniques et électroencéphalographiques des intoxications aiguës au chloralose, à propos de 11 cas récents. *Rev Neurol* 1970; **123**:268-72.

29. Favarel-Garrigues JC, Pillet O. Crises convulsives d'origine toxiques. Rean Urg 1992; **1**:341-7.
30. Derobert ML. L'OAP au cours de l'intoxication aiguë au chloralose Ann Med Leg 1945; **25**:22-4.
31. Bismuth C. Équilibre acido-basique et intoxications. Rev Prat 1974; **24**:1613-24.
32. Pitti R, Naudan P, Breuvec JY et al. Coma with cloralose. Med and Army 1991; **19**:477-8.
33. Quinio P, Bouche O, Rossignol B, de Tinteniak A. Propofol in the management of myoclonus syndrome induced by chloralose poisoning. Anesthesiology 1995; **83**:875.
34. Mackenzie SJ, Kapadia F, Grant IS. Propofol infusion for control of status epilepticus. Anaesthesia 1990; **45**: 1043-5.
33. Bismuth C, Wattel F, Gosselin B et al. L'hémoperfusion sur charbon activé enrobé expérience des centres anti-poisons Français : 60 intoxications. Nouv Presse Med 1979; **8**:1235-8.

3- INTOXICATION AIGUE AU METHANOL

3 - 1- INTRODUCTION:

Le méthanol est un monoalcool organique utilisé comme solvant (solutions de nettoyage), carburant (alcool à brûler) ou matière première dans de nombreuses industries (antigels, peintures et vernis). En raison de son faible coût, il sert également comme produit de substitution de l'éthanol pour la fabrication illicite d'alcools frelatés.

L'intoxication au méthanol se produit le plus fréquemment par ingestion mais l'absorption par les voies respiratoire et cutanée est aussi possible notamment lors d'exposition professionnelle ou par application cutanée hermétique chez l'enfant et le nourrisson.

L'absorption, rarement accidentelle, est le plus souvent volontaire soit dans un but d'autolyse soit sous forme d'alcool frelaté.

3 - 2 - PHYSIOPATHOLOGIE :

Le foie métabolise la plus grande partie du méthanol absorbé. La première étape conduit du méthanol au formaldéhyde sous l'action de l'alcool déshydrogénase (ADH) ; enzyme localisée dans le cytosol dont le co-facteur est le NAD⁺.

La deuxième étape aboutit rapidement à la formation d'acide formique. Cette oxydation met en jeu l'aldéhyde-déshydrogénase cytosolique utilisant le glutathion.

L'étape finale conduit à la production de CO₂ par deux voies métaboliques : les peroxyosomes et la voie métabolique des composés en C1 qui constitue la voie prépondérante (figure1).

Il s'agit d'une étape limitante car elle nécessite la présence de l'acide tétrahydrofolique (THF). Les études expérimentales [1] ont montré que le déficit en THF diminue la production de CO₂ et la dégradation des formiates alors que l'addition de méthionine les augmente.

En dehors d'un effet anesthésique membranaire responsable d'une ébriété, le méthanol n'est pas toxique par lui-même. Ce sont ses métabolites : le formaldéhyde et surtout l'acide formique qui sont responsables des effets toxiques cliniques.

A l'échelle cellulaire, le formaldéhyde est un puissant inhibiteur de la synthèse d'ATP au niveau de la mitochondrie. Il agit en inhibant le transport d'électrons. En clinique humaine, le formaldéhyde joue un rôle très limité du fait que c'est un composé hautement réactif. Il est rapidement métabolisé en acide formique (demi-vie de 1 à 2 minutes) qui va s'accumuler dans l'organisme et rendre compte des effets cliniques de l'intoxication au méthanol (IAM).

L'acide formique passe librement la barrière mitochondriale et inhibe la phosphorylation oxydative en inhibant l'activité de la cytochrome C oxydase. Il interfère également avec le cycle tricarboxylique de Krebs en inhibant l'activité de la cytochrome C réductase. Il en résulte ainsi un blocage du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.

Lors d'une IAM, les formiates sont des toxiques généraux mais qui vont s'accumuler au niveau de deux organes cibles : l'œil et le système nerveux central et périphérique.

Au niveau oculaire, l'accumulation de formiates est responsable d'une inhibition de l'activité des cytochromes oxydases avec diminution de la formation d'ATP, réduction du flux axonal et blocage de l'activité de la pompe Na⁺ / K⁺ ATPase dépendante. Ceci se traduit cliniquement par une atteinte rétinienne et une atteinte des nerfs optiques avec un œdème papillaire au fond d'œil et une altération des potentiels évoqués visuels et de l'électrorétinogramme.

Au niveau du système nerveux central, les lésions les plus spécifiques sont représentées par l'atteinte ischémique ou hémorragique des noyaux gris centraux notamment le putamen et le noyau lenticulaire. On peut voir également des lésions moins spécifiques à type d'œdème cérébral, nécrose ou hémorragie dans le cortex, la substance blanche sous-corticale, le cervelet ou le tronc cérébral [2]. L'atteinte des noyaux gris centraux est également responsable d'une interruption de la boucle nigro-striée responsable cliniquement d'un syndrome parkinsonien partiellement amélioré par la L-dopa [3]. Les complications nerveuses périphériques sont secondaires à l'atteinte médullaire et se traduisent par des neuropathies axonales sensitivo-motrices qui peuvent être mise en évidence par l'EMG [4].

L'acide formique possède également une toxicité cardio-vasculaire consistant en une dépression myocardique marquée avec une diminution de la fraction d'éjection systolique. Au niveau périphérique, il existe une diminution de la pression artérielle sans tachycardie réflexe par inhibition du baro-réflexe avec une augmentation des résistances vasculaires systémiques [5].

Le tableau biologique comporte une acidose métabolique souvent sévère en rapport avec l'accumulation des formiates mais aussi de lactates même au stade précoce de l'IAM. Ceci est expliqué d'une part par l'inhibition du métabolisme oxydatif mitochondrial et d'autre part par la stimulation de la glycolyse anaérobie du fait de l'augmentation du rapport NADH / NAD⁺ entraînant une augmentation de la production hépatique de lactates. Le trou anionique est souvent élevé ainsi que le trou osmolaire. La kaliémie est souvent normale voir basse, contrastant avec le contexte d'acidose métabolique. Cette normo-kaliémie paradoxale est expliquée essentiellement par la formation de formiates de potassium intracellulaires [6].

3 - 3 - TABLEAU CLINIQUE :

L'intoxication au méthanol se caractérise par une phase de latence qui peut aller de 12 à 24 heures. Elle représente le temps nécessaire à l'accumulation de quantités suffisantes d'acide formique qui vont exercer leurs effets toxiques.

L'éthylisme chronique ou la prise concomitante d'éthanol diminue considérablement l'intensité des signes cliniques. Cet effet protecteur de l'éthanol est expliqué par l'inhibition compétitive vis à vis de l'alcool déshydrogénase hépatique et par l'induction du métabolisme du méthanol chez les éthyliques chroniques.

Il existe au début une sensation de «malaise général» avec des céphalées, des vomissements, des douleurs abdominales, une anorexie et une asthénie. Les troubles de la conscience sont possibles. Ces manifestations initiales sont accompagnées d'une hyperventilation croissante au fur et à mesure que l'acidose métabolique se constitue. L'atteinte ophtalmologique survient dans un second temps avec un flou visuel, une dyschromatopsie et une baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une névrite optique pouvant évoluer vers une cécité définitive. Le fond d'œil montre souvent un œdème papillaire. Un aspect d'atrophie optique peut se voir à un stade évolué avec des papilles pâles à bords flous. Une mydriase avec une réactivité faible ou nulle à la lumière peut également se voir. Des cas de pancréatites aiguës ont été décrits [7]. Leurs survenue est corrélée au degré d'acidose métabolique. Elles sont également favorisées par l'éthylisme chronique.

Une atteinte rénale spécifique peut également survenir. Elle est médiée par plusieurs mécanismes : un effet cytotoxique direct du méthanol, une rhabdomyolyse, des lésions tubulaires de type «néphrose osmotique» en

présence de concentrations sériques particulièrement élevées de méthanol ou enfin une nécrose tubulaire avec myoglobinurie [8].

A un stade tardif, le patient développe une dépression nerveuse centrale sévère avec un coma, des convulsions, suivies d'un état de choc avec une instabilité hémodynamique et une détresse respiratoire. Le tout évoluant vers un tableau de défaillance multi-viscérale.

3 - 4 - TOXICOCINETIQUE :

La dose létale de méthanol est estimée entre 30 et 250 ml mais il existe une grande variation de sensibilité individuelle. L'absorption digestive est rapide avec un pic sérique atteint en 30 à 60 min. Le volume de distribution est de 0,6 L / Kg de poids corporel. La demi-vie plasmatique est de 24 heures en moyenne. La clairance plasmatique est de l'ordre de 10 ml/min et la clairance rénale de l'ordre de 1 ml/min. L'hémodialyse permet une clairance de l'ordre de 100 à 200 ml/min. La cinétique d'élimination spontanée du méthanol est d'ordre 0, avec une vitesse d'élimination constante et indépendante de la concentration. Elle devient d'ordre 1, avec une variation de l'élimination selon la concentration, en présence d'un antidote inhibiteur de l'ADH.

3 - 5 – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

En présence d'une anamnèse, d'un tableau clinique et d'une acidose métabolique à trou anionique élevé le traitement doit être institué le plus rapidement possible. La confirmation du diagnostic se fera par le dosage de la méthanolémie par méthode colorimétrique ou enzymatique ou encore par chromatographie en phase gazeuse qui est plus spécifique.

La prise en charge thérapeutique comporte :

– Un traitement symptomatique avec une alcalinisation à base de bicarbonate de sodium semi-molaire ou molaire. Les doses requises sont de l'ordre de 400 à 600 mmol / 24 heures. La conduite de ce traitement nécessite la prévention de l'hypokaliémie et de l'hypernatrémie pouvant compliquer l'apport d'alcalins.

Le remplissage vasculaire, le recours aux drogues vaso-actives ainsi que la ventilation mécanique peuvent être nécessaires en présence d'un coma, d'une défaillance respiratoire ou hémodynamique.

– Un traitement épurateur à base d'hémodialyse afin d'éliminer rapidement le méthanol et ses métabolites toxiques. L'épuration extra-rénale est indiquée devant les critères cliniques et biologiques suivants :

◆troubles visuels et / ou neurologiques

◆acidose métabolique

◆méthanolémie $\geq 0,5$ g/l pour la plupart des auteurs et $\geq 0,2$ g/l pour certaines équipes.

– Le traitement évacuateur par le lavage gastrique n'a d'intérêt que s'il est pratiqué dans les 2 heures qui suivent l'ingestion. Le charbon activé n'a pas d'indication.

– Le traitement antidotique est basé sur l'éthanol qui est un substrat de l'ADH et qui entre en compétition avec le méthanol bloquant ainsi son métabolisme. Le schéma thérapeutique comporte une dose de charge de 0,6 g / Kg puis une dose d'entretien de 66 à 154 mg / Kg / heure afin de maintenir un taux thérapeutique efficace à 1 g / l d'éthanolémie [9,10].

La voie d'administration peut être entérale (per os ou par sonde gastrique) avec des solutions d'éthanol de 20 à 30 % ou intraveineuse avec des solutions à 10 % . Le traitement à l'éthanol comporte certains effets secondaires (ébrioité, troubles de la conscience, hypoglycémie) à côté de la difficulté de monitoring de l'éthanolémie. Il existe un autre inhibiteur compétitif de l'ADH qui est le 4 méthyl-pyrazole (4-MP) ou fomépizole qui possède une affinité supérieure à celle de l'éthanol vis à vis de l'ADH avec moins d'effets indésirables. Son efficacité thérapeutique et sa bonne tolérance permettront au 4-MP d'occuper une grande place dans le traitement des IAM et peut être d'éviter le recours à l'hémodialyse pour certains auteurs [11].

– L'acide folique constitue également un autre aspect du traitement spécifique. Il permet d'accélérer la dégradation de l'acide formique par des réactions folates-dépendantes. Il est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg toutes les 4 à 6 heures pendant les premières 24 heures.

3 - 5 -CONCLUSION :

L'intoxication au méthanol est grave. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital et visuel. La prise en charge repose sur l'instauration rapide d'un traitement symptomatique, antidotique et épurateur. L'accent doit être mis également sur le volet préventif de l'intoxication méthylique qui comporte l'éducation et l'information du grand public sur les dangers réels de cette intoxication, la réglementation de l'usage industriel de méthanol et la lutte contre la commercialisation illicite d'alcools frelatés.

BIBLIOGRAPHIE :

1- Billings RE, Telphy TR.

Studies on methanol toxicity and formate metabolism in isolated hepatocytes. The role of methionine in folate-dependant reactions.
Biochem Pharmacol. 1979 ; 28 : 2985-2991.

2- Anderson CA, Rubinstein D, Filley CM, Stears JC.

MR Enhancing Brain Lesions in Methanol Intoxication.
Journal of Computer Assisted Tomography. 1997 ; 21 :834-836.

3- Davis LE, Adair JC.

Parkinsonism from methanol poisoning : Benefit from treatment with anti-Parkinson drugs.

Movement disorders. 1999 ; 14 : 520-522.

4- Gille M, Depré A, Delbecq J, Van den Bergh P.

Neuropathie motrice, nécrose putaminale et atrophie optique après intoxication aiguë au méthanol.

Rev Neurol. 1998 ; 12 : 862-865.

5- Evrard P, Hantson Ph, Ferrant E, Vanormelingen P, Mahieu P.

Successful double lung transplantation with graft obtained from a methanol-poisoned donor.

Chest. 1999 ; 115 : 1458-1459.

6- Guillaume C, Perrot D, Bouffard Y, Delafosse B, Motin C.

Intoxication au méthanol.

Ann Fr Anesth Réanim. 1987 ; 6 : 17-21.

7- Bennett IL, Cary FH, Mitchell GL, Cooper MN.

Acute methyl alcohol poisoning : A review based on experiences in an outbreak of 323 cases.

Medicine. 1953 ;32 : 431-463.

8- Grufferman S, Morris D, Alvarez J.

Methanol poisoning complicated by myoglobinuric renal failure.

Am J Emerg Med. 1985 ; 3 : 24-26.

9- Mc Coy HG, Cipolle RJ, Ehlers SM, Sawchuk RJ, Zaske D.

Severe methanol poisoning : application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis.

Am J Med. 1979 ; 67 : 804-807.

10- Ekins BR, Rollins DE, Duffy DP, Gregory MC.

Standardized treatment of severe methanol poisoning with ethanol and hemodialysis.

West J Med. 1985 ; 142 : 337-340.

11- Brent J, Mc Martin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K.

Fomepizole for the treatment of methanol poisoning.

N Engl J Med. 2001 ; 344 : 424-429.