

Traitements d'urgence en toxicologie
Quels consensus pour quelles intoxications ?

Frédéric Lapostolle

Gilles Lenoir

Frédéric Adnet

Claude Lapandry

SAMU 93. Hôpital Avicenne. 93009. Bobigny. France

Correspondance :

Frédéric Lapostolle

SAMU 93. CHU Avicenne.

125, route de Stalingrad. 93009. Bobigny. France

Tel: 01 48 96 44 54

Fax: 01 48 96 44 45

E-mail: frederic.lapostolle@avc.ap-hop-paris.fr

Traitements d'urgence en toxicologie

Quels consensus pour quelles intoxications ?

Introduction

Le traitement des intoxications aiguës repose sur la mise en œuvre de trois types de traitements : traitement symptomatique, traitement évacuateur ou épurateur et traitement spécifique. Quelle que soit l'intoxication, chacun de ces traitements doit être envisagé et éventuellement mis en œuvre rapidement.

Traitement symptomatique

Il prévaut sur les autres composantes du traitement. Sa mise en œuvre précoce permet de préserver le pronostic vital ou fonctionnel au cours des intoxications aiguës. Il est d'ailleurs, le plus souvent suffisant. S'il n'existe pas, dans la plupart des cas, de consensus sur les traitements symptomatiques des intoxications, le bon sens prévalant généralement, conduit tout de même à des attitudes stéréotypées.

Les défaillances neurologique, respiratoire et circulatoire relèvent en premier lieu d'un traitement symptomatique.

Défaillance neurologique : coma

Le coma est une complication fréquente des intoxications aiguës par les psychotropes. L'intubation de ces patients est capitale pour prévenir la survenue d'une pneumopathie d'inhalation. La profondeur de coma à partir de laquelle l'intubation est nécessaire est cependant difficile à déterminer. En effet, le score de Glasgow ne permet pas, à lui seul, de prendre la décision d'intuber ou non un patient comateux. Adnet et Baud ont retrouvé une pneumopathie d'inhalation chez 15 % des patients avec un score de Glasgow supérieur à 8¹. Il est établi par ailleurs que la relation entre la profondeur du coma et la disparition des réflexes de protection des voies aériennes était médiocre^{2, 3}. La perte du contact verbal nous semble être un critère simple à utiliser et satisfaisant pour décider de l'intubation d'un patient comateux.

Le plus souvent, la décision d'intubation doit être prise en tenant compte, certes, de la profondeur du coma mais aussi de la nature du toxique, des risques associés, des autres symptômes de l'intoxication et de la cinétique de l'intoxication.

Dans tous les cas, l'intubation doit se faire en utilisant une séquence d'induction rapide associant un hypnotique (*hypnomidate*, Etomidate®) et un curare dépolarisant de demi-vie courte (*suxaméthonium*, Célocurine®)^{4, 5}.

Détresse respiratoire

L'insuffisance respiratoire aiguë au cours des intoxications aiguës relève de mécanismes multiples : obstructif, trouble de la commande centrale, pneumopathie d'inhalation, œdème lésionnel ou bronchospasme (Table 1).

Dans tous les cas, la prise en charge de cette détresse respiratoire repose en premier lieu sur la libération des voies aériennes supérieures et l'oxygénation au masque.

L'intubation et la ventilation assistée doivent être réalisées sans délai devant une détresse respiratoire. En effet, l'hypoxie participe à la majoration des autres symptômes, neurologique et surtout cardiovasculaires. Ainsi, la ventilation assistée doit être d'indication large au cours des intoxications graves par produits cardiotropes (antidépresseurs cycliques, -bloquants, inhibiteurs calciques, chloroquine, cyanures...) et ce, même en l'absence de troubles de conscience. La ventilation assistée précoce au cours des intoxications par la chloroquine, alors que le patient est conscient, explique en grande partie l'amélioration du pronostic de ces intoxications potentiellement mortelles ⁶.

En cas d'inhalation de fumées d'incendie, le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique doit être large et précoce. La présence de suies dans les voies aériennes, l'existence de brûlures chimiques compromettant l'oxygénation, la nécessité d'une oxygénothérapie traitant l'intoxication au monoxyde de carbone, l'évolution fréquente vers le SDRA et la possibilité de réaliser une endoscopie bronchique plaident en faveur d'une telle attitude ⁷.

De même, un bronchospasme d'origine toxique doit faire discuter le recours à la ventilation assistée, car l'atteinte de l'arbre bronchique est à type de brûlure

souvent diffuse et peu améliorée par les traitements médicamenteux (bronchodilatateurs, corticoïdes).

Collapsus ou état de choc

Les collapsus toxiques répondent à plusieurs mécanismes dont la connaissance guide les choix thérapeutiques. Il est impératif devant une hypotension de mesurer la température corporelle, la fréquence cardiaque, de pratiquer un examen clinique complet (marbrures cutanées, signes de déshydratation, pneumopathie ou autres portes d'entrée infectieuse) et un ECG.

Le remplissage vasculaire modéré est la première étape du traitement (Figure 1). En effet, quel que soit le mécanisme du choc, l'optimisation de la volémie si elle ne suffit pas à corriger le choc, participe à améliorer l'efficacité des catécholamines. Le volume à perfuser ne doit pas dépasser 1000 ml en l'absence d'une hypovolémie avérée (pertes digestives importantes des intoxications par amanite phalloïde ou par colchicine par exemple). Le remplissage massif expose au risque de surcharge et d'œdème pulmonaire.

En cas d'échec du remplissage, le recours aux amines vasopressives est logique. Le choix de la catécholamine se fait, au mieux, en tenant compte du mécanisme à l'origine du collapsus. En dehors d'une hypovolémie vraie, dont le diagnostic est le plus souvent évident, une diminution de l'inotropisme, une vasoplégie, une bradycardie ou un trouble majeur de la conduction peuvent expliquer un collapsus. Chacun de ces mécanismes relève d'un traitement propre. Un choix

thérapeutique inadapté expose à un risque d'échec voire à un risque d'aggravation du patient ⁸.

Si ce mécanisme du choc n'est pas connu, la dopamine ou l'adrénaline sont efficaces sur les deux composantes du choc (Figure 1). Pour affiner le traitement, il convient de préciser le mécanisme du choc. Si l'examen clinique est insuffisant, une évaluation hémodynamique, invasive ou non le permet. Si la vasodilatation prédomine, la noradrénaline et la dopamine sont préférées. Si la baisse de l'inotropisme prédomine, et qu'une participation vasoplégique a été écartée, l'utilisation de dobutamine est logique. Le glucagon, utilisé pour son effet inotrope positif, améliore également la conduction cardiaque. Il est utilisé, en bolus de 2 à 5 mg puis en relais par une perfusion de 2 à 5 mg/h.

En cas de bradycardie ou de trouble majeur de la conduction, l'atropine a une efficacité inconstante mais néanmoins manifeste chez certains patients. Elle mérite d'être essayée. En cas d'échec, le recours à l'isoprénaline est la règle. Son utilisation doit être prudente en cas de collapsus associé en raison de son effet vasodilatateur. En l'absence de réponse à l'isoprénaline, l'entraînement électro-systolique reste un recours. Il ne semble pas indiqué en cas de baisse de l'inotropisme car il s'avère alors le plus souvent inefficace.

Les propositions ci-dessus sont constamment valables, mais quelques particularités permettent d'envisager le recours à d'autres traitements.

Intoxications aux **inhibiteurs calciques** : les sels de calcium sont souvent utilisés mais inconstamment efficaces ⁹. La dose usuelle de chlorure de calcium

à 10 p. 100 est de 0,2 ml/kg (soit 10 à 20 ml) en injection IV sur cinq minutes à répéter si besoin, puis un relais par 0,2 ml/kg/h. Le gluconate de calcium est administré à doses doubles ou triples. La calcémie est surveillée par des dosages itératifs.

Intoxication avec **effet stabilisant de membrane** (antidépresseurs cycliques, chloroquine, antiarythmiques de classe I, certains bêta-bloquants (*propranolol*, Avlocardyl®; *acétubotol*, Sactal®; *oxprénolol*, Trasicor®), dextropropoxyphène, cocaïne) : le rôle des solutés salés, lactate ou bicarbonate de sodium molaires est fondamental ¹⁰. Leur utilisation est recommandée lorsque la durée des complexes QRS est supérieure à 0,12 sec. La dose de 250 mg (+ 1,5 g de KCl) peut être répétée si les complexes QRS ne s'affinent pas.

Certains collapsus relèvent d'un traitement spécifique, par antidote, qui sera traité dans le chapitre correspondant comme l'hydroxocobalamine dans les intoxications par le cyanure et les inhalations de fumées d'incendie, les bêta-bloquants dans les intoxications par les bêta-stimulants (théophilline, salbutamol, trichloréthylène...), ou les fragments Fab d'anticorps antidigitaliques dans les intoxications par les digitaliques...

Traitement évacuateur et/ou épurateur.

Les recommandations concernant l'épuration digestive font l'objet d'un consensus réel, les autres recommandations sont largement admises.

Le fait de soustraire une victime à une atmosphère toxique (fumée d'incendie, oxyde de carbone ou autres gaz toxiques) est un geste salvateur. Ce geste relève essentiellement des secouristes et doit se faire avec des moyens de protection adéquate.

La décontamination cutanée a une place capitale lors d'intoxication avec exposition cutanée ou muqueuse (organophosphorés, organochlorés...).

Mais les traitements « épurateurs et/ou évacuateurs » les plus classiques sont représentés par l'épuration digestive et l'épuration rénale.

Evacuation / épuration digestives

L'intérêt des techniques d'épuration et d'évacuation digestive a été développé par le Pr. Fekri ABROUG. Ces techniques ont été largement étudiées et pourtant, une analyse critique de la littérature ne permet pas d'élaborer des recommandations d'un niveau de preuve irréfutable ¹¹. Ce sujet ayant été traité, seules les conclusions de la conférence de consensus Européenne et Nord Américaine sont résumées ici ¹². Le lavage gastrique et le charbon activé n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés à distance de l'intoxication. Les experts ont proposé d'en restreindre l'utilisation aux patients vus dans la première heure après l'intoxication. Au delà, le recours à l'une ou l'autre de ces technique est discutable.

Les auteurs admettent tous que l'épuration digestive n'a pas sa place en médecine préhospitalière sauf... en de très rares exceptions comme les intoxications par des toxiques lésionnels, souvent au delà de toutes ressources thérapeutiques dans les formes graves comme le paraquat ou la colchicine ¹³.

Épuration extrarénale : Le recours aux technique d'épuration extra rénale est actuellement très limité en toxicologie. Il est important d'illustrer ici la manière dont les études doivent être interprétées pour bien comprendre le peu d'intérêt de ces techniques ¹⁴.

Les performances sont le plus souvent exprimées en termes de clearance or, valider une épuration en terme de clearance (ml de plasma épurés par minute) n'est valable que si l'espace de diffusion de la substance est faible, le plus proche possible de l'espace extracellulaire. En effet, si l'espace de distribution est élevé (et pour de nombreux toxiques, il est supérieur au poids du corps), une clearance élevée est un indice de bonne perméabilité du système d'hémoperfusion mais non de bonne épuration de l'organisme. Prenons l'exemple de l'imipramine. A l'absorption d'une dose de 2,50 g per os correspond généralement un taux plasmatique de l'ordre de 1 mg/l. Si après un passage du sang sur la colonne avec un débit dans le circuit de 200 ml de sang par minute, il n'existe plus d'imipramine dans le retour veineux, la clearance est la suivante :

Débit (ml/min) x différence entre les concentrations afférentes et efférents /
concentration plasmatique = $200 \times (1 - 0) / 1 = 200 \text{ ml/min}$.

Cette clearance est considérable, mais elle ne représente en fait que quelques mg excrétés par heure car : $200 \text{ ml} \times 60 = 12000 \text{ ml/h}$ pour une concentration afférente de 1 mg/l. Le résultat en terme d'élimination du toxique est médiocre.

De même, raisonner en pourcentage d'épuration plasmatique est trompeur. Dans le cas précédent, on obtient 100 p. 100 d'épuration plasmatique, avec pourtant une faible quantité excrétée.

Raisonner en pourcentage de la quantité ingérée est plus satisfaisant mais incertain car un grand nombre de toxiques ingérés ne sont que faiblement absorbés par le tube digestif et les taux plasmatiques de ces produits sont alors très faibles au regard de la dose ingérée. Par exemple, chez l'homme, 1 à 5 p. 100 seulement du paraquat ingéré est absorbé, 14 p. 100 de la colchicine et de 5 à 15 p. 100 des métaux lourds. Pourtant, l'intérêt de retirer, quelques fractions en pourcentage du toxique peut être réel.

Il est essentiel d'évaluer la quantité de toxique séquestré dans le système, non par des mesures successives de taux plasmatiques, mais par différence du taux de toxique entre la ligne artérielle et la ligne de retour veineux, cette différence étant multipliée par le débit.

Finalement, l'épuration extrarénale en toxicologie est un moyen thérapeutique adjuvant, non salvateur qui ne permet qu'exceptionnellement de soustraire plus de 15 à 20 p. 100 du toxique ingéré.

Traitements spécifiques

Les antidotes constituent le **traitement de choix de nombreuses intoxications dont ils sont parfois** le seul traitement salvateur. Le retard à l'administration d'un antidote peut constituer une perte de chance majeure. Un **symposium de réanimation préhospitalière** a proposé une liste des antidotes indispensables

au sein des SAMU (tableau 1) ¹⁵ mais la disponibilité réelle de ces antidotes est bien différente ¹⁶ ...

Quant aux indications de ces antidotes, quelques consensus existent. La prise en charge des intoxications par la chloroquine, ont fait l'objet d'une conférences de consensus ¹⁷. L'intérêt des bicarbonates ou lactates de sodium, considérés dans ce cadre comme un antidote a été traité précédemment.

D'autres intoxications, au paracétamol, au monoxyde de carbone, aux benzodiazépines, aux opiacés bénéficient de fait, d'un traitement spécifique consensuel. Au cours d'autres intoxications enfin, le traitement par antidote est plus discuté, intoxications par oximes, éthanol, 4-méthylpyrazole, thiosulfate, EDTA, hydroxocobalamine ou anticorps antidigitaliques...

La **N-acétylcystéine** (NAC) est l'antidote des intoxications aiguës au paracétamol ^{18, 19}. Les mécanismes de détoxification du paracétamol sont dépassés pour des doses supérieures à 15 g favorisant ainsi la production et l'accumulation de la N-acétyl-benzoquinone-imine, hépatotoxique. La NAC permet de limiter cette hépatotoxicité en cas de surdosage. Son efficacité est totale si le traitement est débuté moins de 8 heures après l'ingestion du paracétamol. Elle décroît ensuite. Au delà de la 24^{ème} heure, la NAC ne prévient pas la survenue de l'hépatite mais en diminue la gravité. La tolérance de la NAC est bonne. Les principaux effets secondaires sont dus à une histamino libération. Ils imposent l'interruption transitoire du traitement et un traitement antihistaminique ²⁰. La NAC peut être administrée par voie orale ou

intraveineuse. La dose usuelle pour la voie orale est de 140 mg/kg puis de 70 mg/kg toutes les 4 heures. La voie orale est à proscrire en cas d'administration préalable de charbon activé. La dose usuelle pour la voie intraveineuse est de 150 mg/kg en 30 minutes puis de 70 mg/kg en 4 heures toutes les 12 heures. Compte tenu de son efficacité, de sa bonne tolérance, de sa facilité d'administration et de son coût modéré, le traitement par NAC est débuté devant toute suspicion d'intoxication. Le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une paracétamolémie non détectable.

L'**oxygène** est l'antidote des intoxications aiguës au monoxyde de carbone (CO)²¹. La toxicité du CO est liée à sa forte affinité (250 fois supérieure à celle de l'oxygène) pour les protéines de l'hème dont il bloque le fonctionnement en formant la carboxyhémoglobine. La dissociation de la carboxyhémoglobine est lente et sous la seule dépendance des concentrations en CO et O₂. La demi-vie d'élimination du CO est de 230 à 320 minutes à l'air ambiant, de 90 minutes sous oxygène pur et de 20 minutes sous une pression en oxygène de trois atmosphères. L'oxygénothérapie débutée précocement améliore le pronostic des intoxications aiguës au CO et l'oxygénothérapie hyperbare en diminue la morbidité et la mortalité. Elle est recommandée dans les formes graves d'intoxications : perte de connaissance, troubles de conscience, anomalie neurologique à l'examen clinique, signes d'ischémie myocardique et grossesse évolutive. Une concentration de CO supérieure à 2,2 mmol/l constitue pour certains une indication supplémentaire à l'oxygénothérapie hyperbare (une

séance de 90 minutes à 2,5 atmosphères). Dans tous les autres cas, une oxygénothérapie normobare est indiquée pour au moins 12 heures.

Le flumazénil (Anexate) est l'antidote des intoxications aux benzodiazépines, la plus fréquente des intoxications aiguës médicamenteuses en France ²². La morbidité et la mortalité de ces intoxications est due aux effets respiratoires plus qu'aux troubles de conscience. Cette dépression respiratoire est secondaire à la myorésolution des muscles de la sphère oropharyngée et non à un effet dépresseur central.

Le flumazénil corrige les effets neurologiques et respiratoires des benzodiazépines. Son utilisation a pour but d'éviter le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique. L'objectif est donc d'assurer la liberté des voies aériennes et non le réveil complet du patient. L'efficacité du traitement est jugée sur l'augmentation du tonus musculaire et la disparition du ronflement qui précèdent le réveil du patient. L'utilisation du flumazénil doit respecter certains principes : éliminer un risque de convulsions (antécédents de comitialité ou une intoxication avec un toxique convulsivant, antidépresseur tricyclique en particulier) et l'existence d'une pneumopathie d'inhalation ou d'une défaillance respiratoire qui pourraient nécessiter une intubation et une ventilation.

Le flumazénil doit être injecté après titration. La dilution au 1/10^{ème} est idéale. L'administration de 1 ml (0,1 mg) toutes les deux ou trois minutes permet au mieux de contrôler l'évolution des troubles respiratoires. Ce type de traitement toxicodynamique ne modifie pas la durée de l'intoxication. Le flumazénil ayant

une durée d'action plus courte que la plupart des benzodiazépines, ceci expose au risque de réapparition des signes d'intoxication au décours de l'injection. Le flumazénil doit donc être administré de façon continue en relais, au mieux, à la seringue électrique. Une dose ultérieure correspondant à la moitié de la dose ayant permis d'obtenir l'effet recherché est recommandée. La surveillance continue permet une adaptation de la dose de flumazénil à l'évolution du patient.

La ***naloxone***, *Narcan*[®] est l'antidote des intoxications aiguës par les opiacés ²³. La morbidité et la mortalité de ces intoxications est due aux effets respiratoires et aux troubles de conscience provoqués par les opiacés. La dépression respiratoire est secondaire à un effet dépresseur central. Elle se caractérise par une bradypnée confinante à l'arrêt ventilatoire. L'utilisation de naloxone au cours d'une intoxication aiguë aux opiacés a pour but d'éviter le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique. L'existence d'une pneumopathie d'inhalation ou d'une défaillance respiratoire qui pourraient nécessiter une intubation et une ventilation contre-indiquent donc son utilisation. L'objectif thérapeutique est d'obtenir le contrôle de la fonction respiratoire et non le réveil complet du patient en maintenant une fréquence respiratoire supérieure à 10 par minute, le risque d'hypoxie et d'apnée est écarté.

La naloxone doit être titrée. La dilution au 1/10^{ème} est idéale. L'administration de 1 ml (0,04 mg) toutes les deux ou trois minutes permet au mieux de contrôler l'évolution de la fréquence respiratoire. Ce type de traitement

toxicodynamique ne modifie pas la durée de l'intoxication. La naloxone a une durée d'action plus courte que celles des métabolites actifs de l'héroïne. Ceci expose au risque de réapparition des signes d'intoxication au décours de l'injection. La naloxone doit donc être administrée de façon continue en relais, au mieux, à la seringue électrique. Une dose correspondant à la moitié de la dose ayant permis d'obtenir la fréquence respiratoire requise est recommandée.

Les **oximes** sont les antidotes des intoxications par les organophosphorés. Les organophosphorés sont largement utilisés de par le monde comme insecticides. Leur toxicité est liée à une inhibition irréversible des cholinestérases ²⁴. Les organophosphorés se fixent sur le site estérasique de l'enzyme en le phosphorylant. Ils bloquent la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques. L'accumulation de l'acétylcholine qui en découle est responsable de syndromes muscarinique, nicotique et central. La déphosphorylation spontanée de l'enzyme est très lente mais elle peut être accélérée par des réactivateurs ou oximes. La pralidoxime, est connue comme antidote des intoxications organophosphorées depuis les années 60. Les études disponibles actuellement sont contradictoires et l'utilisation des oximes ne saurait être recommandée de façon systématique ²⁵.

L'**éthanol** et le **4-méthylpyrazole** (4-MP) sont deux antidotes des intoxications aiguës par le méthanol ou l'éthylène glycol ^{26, 27}. Le méthanol et l'éthylène glycol sont toxiques par l'intermédiaire de leurs métabolites. Le méthanol est

un constituant de l'alcool dénaturé et de nombreux produits domestiques. Les intoxications aiguës par le méthanol peuvent conduire au décès ou causer des séquelles neurologiques, ophtalmologiques en particulier, à type de cécité irréversible. Le méthanol est métabolisé en formaldéhyde par l'alcool deshydrogénase hépatique puis en acide formique par l'aldéhyde deshydrogénase. L'acide formique est responsable d'une acidose métabolique avec augmentation du trou anionique. Il fait la gravité de l'intoxication. La physiopathologie de la toxicité oculaire est incertaine.

L'éthylène glycol est un constituant des antigels. Les intoxications aiguës par l'éthylène glycol peuvent aussi conduire au décès ou causer des séquelles, neurologiques, en particulier. L'éthylène glycol est métabolisé en aldéhyde par l'alcool deshydrogénase puis par l'aldéhyde deshydrogénase en acides glycolique puis oxalique. L'acide glycolique est responsable d'une acidose métabolique avec augmentation du trou anionique. L'acide oxalique précipite sous forme de cristaux d'oxalate de calcium dans les tissus cérébral et rénal.

L'éthanol agit comme antidote au cours des intoxications par le méthanol et l'éthylène glycol. Il agit par compétition au niveau de l'alcool deshydrogénase. Il favorise ainsi l'élimination rénale et pulmonaire du toxique sous forme inchangée. L'éthanol peut être administré par voie orale mais la voie veineuse est préférée pour éviter une gastrite hémorragique. Une voie veineuse centrale est préférable en raison de l'hyperosmolarité de la solution qui expose au risque de thrombophlébite. La dose de charge est de 0,6 à 0,8 g/kg d'éthanol. La dose d'entretien 7 à 10 g/heure. Pour être efficace, ce traitement nécessite de

maintenir une éthanolémie supérieure à 1 g/l. Il est poursuivi jusqu'à disparition des toxiques dans le sang. Les variations interindividuelles du métabolisme de l'éthanol rendent difficiles l'obtention et le maintien d'une telle éthanolémie qui par ailleurs est parfois mal tolérée sur le plan neurologique et respiratoire.

Pour ces raisons, le 4-méthylpyrazole (4-MP) autre inhibiteur compétitif de l'alcool deshydrogénase est maintenant souvent préféré à l'éthanol. Son efficacité est établie, sa tolérance est bonne sinon excellente et son utilisation est aisée. Par voie orale, la dose usuelle est de 15 mg/kg en dose de charge puis 10 mg/kg à la 12^{ème} heure puis 5 mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à disparition des toxiques dans le sang. Par voie veineuse, la dose usuelle initiale est de 10 à 15 mg/kg, administrée en 45 minutes puis une dose décroissante de moitié toutes les 12 heures jusqu'à la disparition des toxiques dans le sang.

Le **thiosulfate**, l'**éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) dicobaltique** et l'**hydroxocobalamine** sont des antidotes des intoxications aiguës au cyanure ⁷.

L'inhalation de fumées d'incendie est la source la plus fréquente d'intoxication aiguë au cyanure. La toxicité s'exerce par le biais d'une anoxie cellulaire.

Le thiosulfate permet de transformer les cyanures en thiocyanates qui sont éliminés sous forme non toxique dans les urines. Le thiosulfate est un antidote efficace et bien toléré des intoxications aiguës par le cyanure mais son action est lente ce qui en limite l'utilisation au cours des intoxications aiguës. Il est

administré (12 g par voie intra-veineuse dilué dans du sérum physiologique) dès suspicion d'une intoxication, en association avec un autre antidote.

L'utilisation de l'EDTA dicobaltique (*Kélocyanor*®) et de l'hydroxocobalamine comme antidotes des intoxications aiguës par le cyanure repose sur la présence dans ces molécules de cobalt qui se combine à l'ion cyanure. Le complexe atoxique est éliminé dans les urines. L'EDTA dicobaltique (*Kélocyanor*®) est efficace, mais ses effets secondaires sont importants : hypo ou hypertension, tachycardie, extrasystole, nausées, vomissements, diarrhée et réaction anaphylactoïdes, sont d'autant plus sévères que le patient n'est pas intoxiqué par les cyanures...

Ceci lui fait préférer l'hydroxocobalamine dont l'efficacité est remarquable et la toxicité faible. Elle est indiquée lors d'intoxication aiguë au cyanure. Son administration est débutée devant un collapsus voire d'un arrêt cardio circulatoire, des signes d'encéphalopathie voire un coma ou une polypnée traduisant l'existence d'une acidose lactique. L'absence de contre indication et d'effets secondaires significatifs incitent à proposer l'administration d'hydroxocobalamine au moindre doute. L'hydroxocobalamine est disponible en solution à 2,5 % (*Cyanokit*®). La dose usuelle est de 5 g administrés en 10 minutes, éventuellement renouvelable.

La modification de la distribution du toxique dans l'organisme est la place privilégiée de l'**immunothérapie**. L'utilisation de ce type de traitement est classique au cours des envenimations par morsure des serpents ou de scorpion.

Son efficacité n'est plus discutée dans le cas des intoxications aiguës aux digitaliques ^{28, 29}. L'utilisation d'anticorps lors d'une intoxication aiguë à la colchicine a aussi montré une efficacité indiscutable. Cette technique est en cours de développement dans d'autres intoxications.

Les intoxications aiguës par les digitaliques sont plus souvent que d'autres d'origine accidentelle. La mortalité de ces intoxications est de l'ordre de 20 à 25 p. cent. Les anticorps, fragments Fab (ab : *antigen binding*) possèdent le site actif liant l'antigène. Chaque fragment Fab se lie à une molécule de digitalique. Cette liaison de haute affinité empêche la fixation des digitaliques sur les récepteurs. L'efficacité de ce traitement est remarquable chez l'homme sur l'ensemble de symptômes de l'intoxication. L'effet est rapide. Un coût élevé (environ 30000 F par patient dans une étude personnelle récente... ³⁰) est la limite théorique actuelle au développement de cette thérapeutique. C'est en partie pour cette raison que les indications ont été séparées en neutralisation curative ou prophylactique. La neutralisation curative ou équimolaire s'adresse aux patients pour lesquels il existe un risque vital immédiat. Elle vise à neutraliser toutes les molécules de digitaliques présentes dans l'organisme. La neutralisation prophylactique ou semi - équimolaire s'adresse aux patients pour lesquels il existe un risque vital potentiel, soit parce qu'il existe un facteur de risque soit parce qu'il existe un signe de gravité.

Conclusion

Le traitement des intoxications aiguës repose en premier lieu sur un traitement symptomatique, qui est le plus souvent salvateur et suffisant. Un tel traitement peut difficilement faire l'objet d'un consensus écrit, mais il est bien longtemps, à la base de la pratique médicale depuis:

«...Les moments favorables pour intervenir passent promptement et la mort survient si on a trop différé.
... Il existe ainsi des occasions opportunes dans toutes les maladies...»

Hippocrate. 460-377 av JC

Références

1. Adnet F., Baud F. Relation between Glasgow Coma scale and aspiration pneumoniae. *Lancet* 1996; 348:123 - 124.
2. Moulton C., Pennycook A. Relation between Glasgow coma score and cough reflex. *Lancet* 1994; 343:1261 - 1262.
3. Moulton C., Pennycook A., Makower R. Relation between Glasgow coma scale and the gag reflex. *Br Med J* 1991; 303:1240 - 1241.
4. Adnet F., Lapostolle F., Lapandry C., Baud F.J. Prise en charge ventilatoire des comas toxiques. *JEUR* 1998; 1:21 - 28.
5. Société Française d'Anesthésie Réanimation. Conférence d'experts : Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999.
6. Clemessy J.L., Taboulet P., Hoffman J.R., et al. Treatment of acute chloroquine poisoning : a five years experience. *Crit Care Med* 1996; 24:1189 - 1195.
7. Benaissa A., Danel V., Baud F.J. Les différentes formes de l'intoxication cyanhydrique. In: Jaeger A., Vale J.A., eds. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier, 1999:322 - 332.
8. Lapostolle F., Bourdain F., F A, Benaissa A., Muszynski J, Baud F.J. Intoxication aiguë par le vérapamil : à propos d'un cas. Proposition d'une stratégie de prise en charge thérapeutique. *Ann Fr Anesth Réanim*. 2000; 19:607 - 610.
9. Buckley N.A., Whyte I.M., Dawson A.H. Overdose with calcium channel blockers. *Br med J* 1994; 308:1639.

10. Taboulet P. Intoxications par les antidépresseurs cycliques. JEUR 1999; 12:62 - 69.
11. Nelson L. As if there weren't enough controversies in gastrointestinal decontamination.... J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38:483 - 484.
12. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Position statement : gut decontamination. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35:695 - 762.
13. Benaissa A. Place du lavage gastrique et du charbon activé en préhospitalier. Revue SAMU 2000; 22:45 - 47.
14. Lapostolle F., Bismuth C. Généralités. In: Bismuth C., ed. Toxicologie Clinique. Paris: Flammarion, 2000:3 - 26.
15. Petit P. Antidotes, antagonistes et épuration des toxiques en préhospitalier. Septième Symposium de Réanimation Préhospitalière de Montluçon. Rev SAMU 1997:61 - 67.
16. Lapostolle F., Alayrac L., Adnet F., Maistre J.P., Leseur A., Lapandry C. Disponibilité des antidotes dans l'aide médicale urgente. Presse Med 2001; In Press.
17. Société de Réanimation de Langue Française. Conférence de Consensus : Traitement de l'intoxications par la chloroquine. Reanim Soins Intens Med Urg 1988; 4:43 - 48.
18. Lapostolle F., Bismuth C., Baud F. Classification des antidotes selon leur mode d'action. Sem Hôp 1999; 75:45 - 52.

19. Lapostolle F., Bismuth C., Baud F. Classification des antidotes. Modalités d'utilisation. *Sem Hôp* 1999; 75:108 - 114.
20. Bailey B., Mc Guigan M.A. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcystein. *Ann Emerg Med* 1998; 31:710 - 715.
21. Raphael J.C., Jars-Guinestre M.C. Intoxication aiguë par le monoxyde de carbone. In: Jaeger A., Vale J.A., eds. *Intoxications aiguës*. Paris. Elsevier, 1999:304 - 321.
22. Gueye P.N., Taboulet P., Metadier de Saint Denis D. Utilisation rationnelle du flumazénil devant un trouble de la conscience chez l'adulte. In: F. Baud, ed. *Réanimation des intoxications aiguës*. Paris. Masson, 1995:79 - 87.
23. Proufoot A., Vale J.A. Les intoxications liées à une toxicomanie. In: Jaeger A., Vale J.A., eds. *Les intoxications aiguës*. Paris: Elsevier, 1999:431 - 447.
24. Vale J.A. Intoxication par les insecticides organophosphorés et les carbamates. In: Jaeger A., Vale J.A., eds. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier. 1999:381 - 392.
25. De Silva H.J., Wijekrema R., Senanayake N. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning. *Lancet* 1992; 11:1136 - 1138.
26. Jacobsen D., Kowalczyk M. Intoxication par les alcools et les glycols. In: *Intoxications aiguës*. Jaeger A., Vale J.A. eds. Elsevier. Paris: 1999:277 - 299.
27. Jacobsen D.W, Mc Martin K.E. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1997; 35:127 - 143.

28. Lapostolle F., Adnet F., Baud F., C. L. Intoxications digitaliques : l'antidote existe. *Rev Prat MG.* 2000; 14:345 – 347.
29. Lapostolle F. Conduite à tenir devant une intoxication digitalique. In: *Traité de Réanimation Médicale.* Dhainault J.F., Perret C., eds. Paris: Flammarion, 1998:332 - 334.
30. Lapostolle F., Taboulet P., Adnet F., Benaissa A., Bismuth C., Baud F.J.. Les anticorps antidigitaliques comme traitement précoce et exclusif des intoxications digitaliques. *Urgences 2000.*, Lille., 2000. Vol. 13. JEUR.

Tableau : Principaux mécanismes d'hypoxémie et toxiques en cause

<i>Mécanisme d'hypoxémie</i>	<i>Toxique en cause</i>
<i>Hypoxémie à poumon normal</i>	
<i>Dépression des centres respiratoires</i>	Anesthésiques, opiacés, tranquillisants, insecticides,
<i>Paralyse musculaire</i>	Ciguë, curares, organophosphorés (plaque musculaire), strychnine (contracture musculaire)
<i>Déficiência en O₂ atmosphérique</i>	Gaz suffocant : brome, chlore, fluor, iode Concentration élevée en CO ₂ , vapeurs nitreuses, hydrocarbures, H ₂ S, trichloréthylène dans l'air ambiant
<i>Obstruction des voies aériennes</i>	Œdème des voies aériennes supérieures : allergie, caustiques Myorésolution ORL : benzodiazépines, alcool
<i>Hypersécrétion bronchique</i>	Chloralose, organophosphorés, parasymphomimétiques
<i>Bronchospasme</i>	Caustiques volatils, diisocyanate de toluène, halogènes (Cl, Br, I, F)
<i>Convulsions</i>	QS
<i>Hypoxémie et poumon anormal</i>	
<i>Anomalie de diffusion</i>	Caustique : ammoniac, chlore
<i>Inhalation de liquide gastrique</i>	Toxique + coma
<i>Fibrose pulmonaire</i>	Paraquat
<i>Œdème pulmonaire</i>	Lésionnel ou hémodynamique
<i>Hypoxémie par anomalie circulatoire ou sanguine</i>	
<i>Collapsus toxique</i>	Anoxie tissulaire (Cf infra)
<i>Hémoglobine inactive</i>	Oxyde de carbone, méthémoglobinémie
<i>Hypoxémie à poumon et sang normaux</i>	
<i>Anoxie tissulaire</i>	Cyanures, fluorures (Rubigine), hydrogène sulfuré (industrie)