

213 - Principales intoxications aiguës

Michèle Gènestal, Claudine Cabot[^], Olivier Anglés**

Intoxication par le monoxyde de carbone

*Bernard Cathala**

* Service de Réanimation Polyvalente

[^] Centre Antipoison et de Toxicovigilance, T 05 61 77 74 47, F 05 61 77 25 72, cabot.c@chu-toulouse.fr
CHU Purpan, Toulouse

A. Définition – Généralités

Une intoxication aiguë est un état pathologique lié à l'exposition à un toxique (du grec toxikon = poison). Un toxique est un xénobiotique qui interfère avec l'organisme dans le cadre d'une relation de dose-dépendance. Le tableau clinique engendré par un toxique est un toxidrome.

La puissance d'un toxique est mesurée par la dose létale 50 (DL 50).

La toxicocinétique d'un médicament est différente de sa pharmacocinétique.

Selon la voie de pénétration du toxique, on distingue les intoxications par inhalation, par ingestion, par injection, par contact cutané ou oculaire et les envenimations (par morsure ou piqûre).

Selon le mode d'action, on distingue les toxiques lésionnels cytotoxiques (colchicine, paraquat, caustiques, paracétamol, arsenic, mercure...) des toxiques fonctionnels qui interfèrent transitoirement avec une ou plusieurs fonctions vitales.

Les intoxications aiguës sont très fréquentes. Le rôle des Centres Antipoison et de Toxicovigilance est de fournir 24h sur 24 une base de données sur la toxicité des xénobiotiques, la composition des produits non médicamenteux, de donner des conseils thérapeutiques, de coordonner les soins aux intoxiqués, de fournir certains antidotes et de mettre en œuvre une toxicovigilance.

Les intoxications aiguës peuvent être volontaires (tentatives de suicides, toxicomanie), accidentelles (enfant, milieu domestique ou professionnel, surdosage thérapeutique) ou criminelles. Elles peuvent être individuelles, collectives ou catastrophiques.

Les intoxications volontaires par ingestion de médicaments psychotropes sont les plus fréquentes et surviennent dans un contexte de crise qu'il conviendra de résoudre dans le cadre d'une prise en charge globale avec l'aide des psychiatres. L'éthylisme aigu et/ou un abus de drogues illicites peut (vent) être intriqué(s). Ces intoxications ont un bon pronostic et sont réversibles à la condition qu'elles bénéficient d'une réanimation précoce et adaptée. La mortalité toxique reste lourde en ce qui concerne les intoxications par le monoxyde de carbone et les toxiques cardiotropes.

Le traitement des intoxications aiguës est symptomatique et parfois évacuateur, épurateur et/ou spécifique (antidotes). Le traitement symptomatique est prioritaire et comporte le traitement des défaillances vitales (respiratoire, circulatoire, neurologique), des convulsions, d'une hypothermie ou d'une hyperthermie, des désordres métaboliques, hématologiques, rénaux, hépatiques et des complications infectieuses ou de décubitus.

B. Diagnostic positif d'une intoxication aiguë

Le diagnostic repose toujours sur l'association d'une exposition à un xénobiotique et d'un toxidrome clinico-biologique. Parfois, il est nécessaire de pratiquer un dosage toxicologique (cf. Annexe 1- Observation médicale intoxication).

B.1 L'exposition à un ou plusieurs toxiques

Une enquête minutieuse recherche l'exposition à un ou plusieurs toxiques. Cette enquête repose sur :

- l'interrogatoire du patient (si possible), des proches, des témoins de l'intoxication et des secouristes qui sont intervenus sur les lieux de l'intoxication
- les circonstances de découverte du patient, l'heure supposée de l'ingestion ou de l'exposition, le délai écoulé et la présence de signes cliniques ou non
- les preuves d'une ingestion (emballages, flacons, plaquettes vides de médicaments, repas ou boisson toxique...), d'une inhalation (appareil à combustion défectueux générateur de CO, fumées...), d'une injection (matériel, traces de piqûres), d'une projection cutanée ou oculaire, la présence d'une lettre d'adieux, etc.
- l'histoire du patient entre le moment où il était en état de bonne santé apparente et le moment où il a été découvert, recherche des antécédents, des pathologies et des traitements en cours.

Au mieux on peut quantifier l'exposition au toxique par :

- la Dose Supposée Ingérée (DSI exprimée en g et pour les enfants en g/kg de poids) pour les intoxications médicamenteuses par ingestion. est à comparer à la dose toxique (DT) pour chaque médicament (importance du poids chez l'enfant). En cas d'intoxication polymédicamenteuse et/ou éthylique, les différents toxiques peuvent se potentialiser.
- le dosage d'un gaz dans l'atmosphère en Part Pour Million (ppm). Par exemple, pour le monoxyde carbone (CO), un taux > 50 ppm représente une atmosphère toxique, un taux > 1000 ppm de CO entraîne un décès rapide.

B.2 Recherche d'un toxidrome (cf. infra syndromes toxiques)

Tous les organes et toutes les fonctions peuvent être atteints.

- Par l'interrogatoire on recherche les premiers signes cliniques, les premiers soins institués et la réponse aux traitements.
- Le bilan des fonctions vitales, la recherche de signes fonctionnels et l'examen clinique sont systématiques (cf. Observation d'une intoxication aiguë - Annexe 1).
 - Troubles neurologiques centraux et atteintes du système nerveux autonome
 - Troubles respiratoires
 - Troubles cardio-circulatoires
 - Troubles de la thermorégulation : hypothermie, hyperthermie
 - Troubles digestifs
 - Atteintes hépatiques
 - Atteintes rénales
 - Atteintes cutanéomuqueuses et oculaires
 - Atteintes musculaires
 - Troubles de la coagulation et de l'hématopoïèse

Indices diagnostiques simples

- Coloration cutanéomuqueuse :
 - Cyanose ardoisée des méthémoglobinémies
 - Toxique coloré ou associé à un colorant
- Odeur de l'haleine

- Alcool, glycols, solvants, acétone
- Coloration des urines
 - Urines brunes ou noires : hémoglobinurie, myoglobulinurie
 - Colorant associé à un toxique

B.3 Surveillance et examens complémentaires

Le type de toxique incriminé et le tableau clinique conditionnent la surveillance et les examens complémentaires.

Les intoxications par les médicaments psychotropes et cardiotropes sont susceptibles de s'aggraver très rapidement dans l'heure qui suit leur ingestion.

En pratique, on distingue 2 types de situation :

- L'intoxication est associée à une détresse vitale et/ou on a la notion d'une intoxication par des médicaments cardiotropes : le patient doit être hospitalisé dans une unité de réanimation où l'on institue une surveillance clinique systématique, un monitoring non invasif ou invasif (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, électrocardiogramme, SpO₂, température), le bilan biologique habituel (gazométrie artérielle, bilan électrolytique sanguin, glycémie, urée, créatininémie, bilirubine, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gamma-GT, CPK, C-RP, GR, GB, plaquettes, TCA, TP), la radiographie thoracique, l'ECG. Dans certains cas on peut être amené à prescrire : lactatémie en cas d'acidose métabolique, recherche d'un trou osmolaire, spectrométrie de l'hémoglobine, hémocultures en cas de suspicion de sepsis, calcémie, phosphatémie, EEG, radiographie de l'abdomen, endoscopie digestive...
- Le patient ne présente pas de détresse vitale, mais on a la notion d'une ingestion volontaire récente à dose toxique d'un médicament non cardiotrope : le patient doit être hospitalisé dans une unité de surveillance continue où l'on institue systématiquement une surveillance clinique et un monitoring non invasif (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, électrocardiogramme, SpO₂, température). Le bilan biologique et les autres examens complémentaires ne sont pas systématiques. Ils seront pratiqués en fonction de la nature du toxique et de l'évolution clinique.

B.4 Analyse toxicologique

En urgence, l'analyse toxicologique quantitative est indispensable et systématique dans certaines intoxications (Tableau 213-I) car elle conditionne la prise en charge thérapeutique : administration d'un antidote ou d'un chélateur, traitement épurateur particulier (épuration extrarénale, doses répétées de charbon activé par voie digestive, diurèse alcaline).

En dehors de ces quelques cas, l'analyse toxicologique n'a pas ou peu d'incidence sur le traitement qui est fondé sur des données cliniques et l'étude de l'anamnèse. Il est toutefois conseillé de réaliser dans toute intoxication symptomatique un prélèvement sanguin à titre conservatoire, l'analyse toxicologique quantitative n'étant réalisée ultérieurement que si nécessaire. Une concertation avec le biologiste du laboratoire de toxicologie est alors recommandée. **Lorsque l'analyse toxicologique est pratiquée, elle doit être ciblée par le clinicien en fonction des symptômes.** Une recherche de toxiques « tout azimut » est souvent inutile et toujours coûteuse. Les tests qualitatifs ou semi-quantitatifs (exprimés en nombre de croix) sont souvent peu informatifs et ont une sensibilité limitée. Par exemple en cas de toxidrome neurotrope on peut être amené à prescrire : alcoolémie systématique ± dosage quantitatif des carbamates, barbituriques, benzodiazépines ± Co-oxymétrie : Hb-CO, méthémoglobinémie ± recherche de drogues dans les urines : cocaïne, cannabis, héroïne.

TOXIQUES	TRAITEMENT
Paracétamol	N-acétylcystéine (Nomogramme de Rumack)
Salicylés	Diurèse alcaline ou hémodialyse (Done)
Digitaliques	Fab antidigoxine (posologie)
Méthanol – Ethylène Glycol	Foméprozole ou alcool et /ou hémodialyse
Théophylline	Charbon activé répété
Phénobarbital	Charbon activé répété
Lithium	Hémodialyse, diurèse saline
Fer	Chélateur
Métaux lourds	Chélateur

Tableau 213-I- Analyses toxicologiques nécessaires en urgence pour guider la thérapeutique.
D'après F. Baud, *In Réanimation et Urgences, Abrégés Masson, 1 vol., 539 p., Paris 2002.*

B.5 Tests thérapeutiques et diagnostiques: flumazénil, naloxone, glucose ou oxygène (cf. Annexe 2 - antidotes)

Avant de procéder aux tests, vérifier la liberté des voies aériennes supérieures en traitant toute glossoptose.

- **Test au flumazénil (Anexate)**

Le flumazénil est un antagoniste des récepteurs GABAergiques des benzodiazépines. Le test au flumazénil est indiqué en situation d'urgence ou en transport médicalisé chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans chez les patients suspectés d'intoxication par les benzodiazépines ou apparentés (cyclopyrrolone (*Imovane*), imidazinyridine (*Stilnox*)) et présentant un coma calme, hypotonique, sans signe de localisation, non compliqué et après avoir vérifié la normalité de l'ECG. Le test au flumazénil est contre-indiqué chez les épileptiques, dans les intoxications polymédicamenteuses avec association d'antidépresseurs tri ou tétracycliques (risque de convulsions) ou lorsqu'il existe des signes cardio-vasculaires et/ou ECG en faveur d'une intoxication par les antidépresseurs polycycliques (risque de troubles du rythme cardiaque) ou en cas d'hypothermie ou en cas d'hypoxie.

Le flumazénil est présenté en ampoules pour injection intraveineuse à une dilution de 0,1 mg/ml (ampoules de 0,5 mg dans 5 ml ou de 1 mg dans 10 ml). Le flumazénil est utilisé en titration en commençant par une dose initiale IV de 0,2 mg en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu en 60 secondes, on injecte toutes les 60 secondes, 0,1 mg jusqu'à une dose totale maximale de 1 mg en surveillant le score de Glasgow ou de Ramsay jusqu'à l'obtention du réveil avec un patient calme et coopérant. Relayer par une perfusion continue à la seringue autopulsée en programmant un débit horaire égal à la dose qui a permis le réveil. Surveiller de façon continue le patient en mesurant le score de Glasgow ou de Ramsay et adapter la posologie horaire en fonction de l'évolution. Si la posologie est insuffisante le patient se rendort : recommencer la titration jusqu'à ce que le patient redevienne calme et coopérant. Augmenter la posologie horaire de la dose de la 2^o titration. Lorsque le patient est bien réveillé, diminuer progressivement les doses jusqu'à l'arrêt. Pour l'enfant de plus de 6 ans la dose initiale est de 0,01 mg/kg en 15 sec.

Résultats : 1 mg IV de flumazénil antagonise les effets des benzodiazépines et réveille complètement un patient intoxiqué par des benzodiazépines. Le coma est allégé en cas d'intoxication polymédicamenteuse par des psychotropes incluant les benzodiazépines. En cas de surdosage en flumazénil le patient devient agité (syndrome de sevrage aigu des benzodiazépines) ou convulse. Arrêter le flumazénil. Associer si nécessaire une benzodiazépine. La personne âgée peut présenter une hypotonie persistante génératrice de complications respiratoires secondaires.

Un patient réveillé par le flumazénil doit obligatoirement être hospitalisé en unité de surveillance continue. La durée d'action du flumazénil (demi-vie 30 min) est le plus souvent inférieure à celle des benzodiazépines ingérées à doses toxiques.

- **Test à la naloxone (*Narcan*)**

La naloxone est un antagoniste pur des récepteurs μ des opiacés. Le test à la naloxone (*Narcan*-ampoules de 0,4 mg/ml) est indiqué chez les patients suspects d'intoxication par les opiacés et morphinomimétiques, se présentant avec un coma calme hypotonique, avec un myosis serré et une bradypnée < 12/min, sans autre complication. Les contre-indications sont représentées par les intoxications à la buprénorphine (*Temgésic*, *Subutex*) en raison de sa trop forte affinité pour les récepteurs μ ., les intoxications sévères avec complications respiratoires (pneumopathie) ou encéphalopathie postanoxique nécessitant une intubation orotrachéale et une ventilation mécanique.

La naloxone est utilisée en titration qui est facilitée par la dilution du produit à 0,1 mg/ml (ramener 0,4 mg à 4 ml avec du NaCl à 0,9 %). On injecte toutes les 30 secondes 0,1 mg par 0,1 mg en surveillant le score de Glasgow jusqu'à l'obtention d'une fréquence respiratoire > 14/min (sans pause) et d'un patient somnolent avec une ventilation efficace. Relayer par une perfusion continue à la seringue autopulsée en programmant un débit horaire égal aux 2/3 de la dose qui a permis la récupération d'une ventilation spontanée efficace. Surveiller de façon continue le patient en monitorant la fréquence respiratoire et en surveillant le score de Glasgow et adapter la posologie horaire en fonction de l'évolution. Si la posologie est insuffisante le patient se rendort profondément, sa fréquence respiratoire se ralentit, des pauses surviennent : recommencer la titration jusqu'à ce que le patient redevienne somnolent et la fréquence respiratoire > 14/min. Augmenter la posologie horaire des 2/3 de la dose de la 2^o titration. Lorsque le patient est bien réveillé, tenir compte de la demi-vie du morphinique pour diminuer progressivement les doses jusqu'à l'arrêt.

Une dose de 0,4 mg IV antagonise les effets des opiacés et réveille le patient intoxiqué par des morphiniques en dehors de la buprénorphine. La durée d'action de la naloxone est courte (30 min) en comparaison de celle de l'héroïne, de la morphine (4 h) ou de la méthadone (25h). En cas de surdosage le patient devient agité (syndrome de sevrage aigu des morphiniques) ou convulse. Arrêter la naloxone.

En cas de non réponse à la naloxone, il faut suspecter une intoxication associée à des psychotropes ou un coma postanoxique ou une autre étiologie de coma.

Un patient réveillé par la naloxone doit obligatoirement être hospitalisé en unité de surveillance continue. La durée d'action de la naloxone est inférieure à celle des opiacés et des morphiniques.

- **Test au glucose**

9 à 15 g de glucose IV sous forme de glucosé à 30 % (30 à 50 ml) réveillent un patient hypoglycémique. L'entretien est réalisé par une perfusion de glucosé 10 % dont le débit est réglé en fonction de l'état de conscience ou de la glycémie. En cas d'impossibilité d'abord veineux (crise comitiale, patient agité) 1 mg de glucagon est injecté par voie sous-cutanée ou IM. Un apport de glucose doit ensuite relayer l'action fugace du glucagon.

- **Test à l'oxygène**

Il doit être pratiqué en cas de suspicion d'intoxication par le monoxyde de carbone et/ou l'acide cyanhydrique, si possible après prélèvement pour dosage de la carboxyhémoglobinémie. Il est décrit dans le chapitre consacré à l'intoxication par monoxyde de carbone (cf. infra).

En présence d'une cyanose ardoisée, on suspecte une intoxication par un poison méthémoglobinisant. Dans ce cas, l'inhalation d'oxygène ne fait pas disparaître la cyanose (test thérapeutique négatif).

C. Syndromes toxiques neurotropes

Parmi les toxiques neurotropes, les intoxications par les médicaments psychotropes sont les plus fréquentes : benzodiazépines, carbamates, barbituriques, antidépresseurs tri ou tétracycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, lithium, phénothiazines, opiacés et apparentés. Il s'agit souvent d'intoxications polymédicamenteuses associant l'alcool éthylique. Dans le cadre des toxicomanies, toutes les associations sont possibles (médicaments psychotropes, alcool éthylique, drogues illicites, plantes toxiques, toxiques inhalés...). Le monoxyde de carbone (CO) et l'acide cyanhydrique (HCN) sont des toxiques neurotropes inhalés (cf. infra : intoxication par le monoxyde de carbone).

Les toxiques neurotropes sont responsables de troubles neurologiques centraux (coma), d'atteintes du système nerveux autonome et de détresse respiratoire aiguë liée à la profondeur du coma et/ou à une pneumopathie d'inhalation. La réanimation respiratoire précoce par intubation trachéale et ventilation mécanique est la base du traitement. Une détresse circulatoire peut être présente. La réanimation symptomatique a permis de diminuer la morbi-mortalité toxique par prévention (et traitement) des complications de type arrêt respiratoire, encéphalopathie postanoxique, SDRA, état de choc. Les traitements évacuateur et épurateur (cf. infra) autrefois très pratiqués, ont vu leurs indications se restreindre à quelques indications très particulières.

Les antidépresseurs tri et tétracycliques sont redoutables car ce sont des toxiques à la fois neurotropes et cardiotropes. Ils sont responsables d'un syndrome anticholinergique (central et dysautonomique) et peuvent se compliquer d'un coma peu profond avec des myoclonies et des convulsions précoces, de troubles de la conduction intraventriculaire et de troubles du rythme cardiaque par effet stabilisant de membrane, d'un choc circulatoire et d'un arrêt circulatoire. La décontamination gastro-intestinale reste d'actualité, quel que soit le délai d'ingestion, d'autant que le syndrome anticholinergique ralentit le transit digestif.

C.1 Troubles neurologiques centraux :

Les troubles de la conscience mineurs (sommolence, léthargie, confusion) et les troubles du comportement font évoquer un toxique neurotrope et imposent une hospitalisation en unité de surveillance continue car ils peuvent évoluer très rapidement vers un coma toxique.

- Coma toxique : sans signe de localisation, de profondeur variable avec la dose et le temps, surveillé par l'échelle de Glasgow, réversible en l'absence de lésions anoxiques ou de complications. Le risque majeur est la détresse respiratoire aiguë par hypoventilation alvéolaire et/ou pneumopathie d'inhalation. La prise en charge précoce et adaptée des comas toxiques a pour but d'éviter l'évolution vers un arrêt respiratoire, un arrêt circulatoire, une encéphalopathie postanoxique, un SDRA et des complications de l'immobilisation prolongée.
- La présence de signes surajoutés au coma toxique permet de suspecter un toxique donné (Tableau 213-II)
- Le diagnostic différentiel doit systématiquement éliminer :
 - un coma traumatique : possible intrication si l'intoxication s'accompagne d'une chute ou a été précédée de coups et blessures. Rechercher à l'examen des éléments traumatiques associés. Pratiquer une tomodensitométrie crânio-encéphalique en cas de doute
 - un coma vasculaire : à évoquer en cas de signes de localisation. TDM en cas de doute
 - un coma métabolique ou endocrinien : tout coma doit faire pratiquer un bilan biologique sanguin incluant bilan électrolytique, gazométrie artérielle, glycémie, urée, créatininémie, bilan hépatique, bilan d'hémostase, cytologie sanguine, calcémie, phosphatémie
 - un coma infectieux : TDM, ponction lombaire
 - une hypertension intracrânienne : TDM.

Signes surajoutés au COMA	TOXIQUES SUSPECTES
Calme, hypotonique	Benzodiazépines, barbituriques, carbamates
Agité	Alcool, antidépresseurs, phénothiazines, antihistaminiques, CO
Hypertonique avec syndrome pyramidal	Antidépresseurs, phénothiazines pipérazinées, CO
Syndrome extrapyramidal	Neuroleptiques, butyrophénones
Convulsions	Antidépresseurs tricycliques, lithium, carbamazépine, théophylline
Myoclonies	Chloralose, crimidine, lithium
Myosis serré	Opiacés, anticholinestérasiques
Mydriase peu réactive	Antidépresseurs tricycliques, atropine et dérivés, antiparkinsoniens, cocaïne
Hallucinations	Atropine et dérivés, antiparkinsoniens, antihistaminiques, cannabis, LSD, certains champignons.

Tableau 213-II – Comas toxiques sans signes de localisation ; orientation diagnostique en fonction des signes surajoutés.

D'après F. Baud, In Réanimation et Urgences, Abrégés Masson, 1 vol., 539 p., Paris 2002.

C.2 Atteintes du système nerveux autonome

Syndrome	Signes	TOXIQUES	TRAITEMENT Spécifique
NARCOTIQUE (opiacés)	Somnolence, hypoventilation-apnées, hypotension, myosis	Héroïne, morphine, codéine, propoxyphène, pentazocine	Naloxone
SYMPATHOMIMETIQUE (adrénergique)	Agitation, convulsions, HTA (ou hypoTA), tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, leucocytose, hyperlactatémie	Caféine, xanthines, théophylline, amphétamines, cocaïne, LSD, phencyclidine	
ANTICHOLINERGIQUE (atropinique)	Sécheresse cutanéomuqueuse soif, hyperthermie, mydriase, tachycardie, délire, agitation, hallucinations, hyperventilation, rétention urinaire	Atropine, belladone et dérivés, champignons (amanite tue-mouche et panthère), antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antiparkinsoniens	Sédatifs : benzodiazépines, butyrophénones
CHOLINERGIQUE			
Muscarinique	Hypercrinie (sueurs, hypersialorrhée, encombrement bronchique), diarrhée, vomissements, bradycardie, myosis	Acétylcholine, pilocarpine, champignons (<i>Clitocybes, Inocybes</i>), organophosphorés	Atropine
Nicotinique	Tachycardie, HTA, fasciculations musculaires, paralysies	Nicotine, insecticides nicotiniques, organophosphorés	
HYPERTHERMIES TOXIQUES			
Ecstasy (MDMA)	+ Dysautonomie, tachycardie, troubles conscience, hypertonie	3-4-Méthylène Dioxy Méth Amphétamine (MDMA)	
Sérotoninergique	+ Hyperréflexie, myoclonies	Inhibiteurs et agonistes spécifiques de la recapture de la sérotonine	Antagonistes de la sérotonine, propranolol, cyproheptadine
Malin aux neuroleptiques	+ Rhabdomyolyse, CPK, hyperleucocytose	Neuroleptiques pipérazinés	Antagonistes de la dopamine, dantrolène, bromocriptine
SYNDROMES DE SEVRAGE	Insomnie, hallucinations, agitation, convulsions, mydriase, tachycardie, diarrhée, sueurs, chair de poule, crampes	Sevrage alcool, benzodiazépines, opiacés	Sédation Réintroduction du toxique ou d'un substitutif (Clonidine)
EFFET ANTABUSE	Flush cutané, hypotension, malaise, tachycardie, céphalées, hyperventilation	Disulfiram, dithiocarbamate, champignons (coprins), diméthylformamide	fomépipzole

Tableau 213-III – Atteinte toxique du système nerveux autonome.

D'après F. Baud, In Réanimation et Urgences, Abrégés Masson, 1 vol., 539 p., Paris 2002.

D. Syndromes toxiques cardiotropes

Parmi les toxiques cardiotropes, les intoxications par les médicaments cardiotropes sont les plus fréquentes et sont potentiellement très graves, car susceptibles d'évoluer très rapidement (en 30 min à 2 h) vers des troubles du rythme grave, un choc cardiogénique et/ou un arrêt circulatoire. Ils nécessitent une prise en charge préhospitalière et un transport médicalisés avec hospitalisation immédiate dans une unité de réanimation. Les intoxications les plus fréquentes sont représentées par les médicaments à effet stabilisant de membrane, les β -bloquants, les inhibiteurs calciques et les digitaliques. Ces médicaments ont un index thérapeutique étroit et les doses toxiques sont très proches des doses thérapeutiques journalières. Les facteurs aggravants sont l'hypoxémie, l'acidose, les dyskaliémies, une cardiopathie préexistante et l'ingestion d'un autre cardiotrope. Ces intoxications nécessitent immédiatement la mise en place d'une voie veineuse, un monitoring cardiaque et de la pression artérielle non invasive et une oxygénothérapie. On pratique un ECG et un bilan biologique (cf. annexe 3- intoxications par médicaments cardiotropes).

D.1 Toxiques à effet stabilisant de membrane (ESM)

Classe ou DROGUE	Médicaments DCI	Traitement
Anti-arythmiques classe I	la quinidine, Ib lidocaïne, Ic propafénone, flécaïne	Choc : catécholamines Troubles conduction intraventriculaires : Na molaire TV, FV : CEE Torsades de pointes : MgSO ₄ , isoprotérénol
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline	Idem
β -bloquants avec ESM	Propranolol, acébutolol, labétalol, oxyprénolol	Bradycardie, BAV : isoprotérénol, EES Choc : catécholamines, glucagon Troubles conduction intraventriculaires : Na molaire
Antiépileptique	Carbamazépine	Troubles conduction intraventriculaires : Na molaire + BAV
Neuroleptiques (Phénothiazines)	Thioridazine	Idem
Analgésique morphinique mineur	Dextropropoxyphène	Choc cardiogénique, TV, FV, BAV
Antipaludéens	Chloroquine, quinine	TV, FV : Choc électrique ext Torsades de pointes : isoprénaline Troubles conduction intraventriculaires : Na molaire
Cocaïne		Troubles conduction intraventriculaires : Na molaire

Tableau 213-IV - Toxiques à effet stabilisant de membrane.

D'après F. Baud, In Réanimation et Urgences, Abrégés Masson, 1 vol., 539 p., Paris 2002.

D.2 β -bloquants

La résorption digestive et la distribution tissulaire sont très rapides, ce qui explique la survenue précoce des symptômes : hypotension artérielle, bradycardie sinusale, BAV. Les troubles de la conduction intraventriculaire et un choc cardiogénique sont observés avec les β -bloquants à effet stabilisant de membrane. Le glucagon est l'antidote des β -bloquants au niveau de l'inotropisme. Il est utilisé en bolus IV de 2 à 10 mg puis à la seringue autopulsée à un débit de 2 à 5 mg/h. La bradycardie et le BAV sont traités par de l'isoprotérénol à la posologie de 1,5 à 4 mcg/kg/min. Le sotalol se caractérise par un allongement important de QT avec des ESV et des torsades de pointe qui nécessitent de l'isoprotérénol.

D.3 Inhibiteurs calciques

Les doses toxiques sont de 2 fois les doses thérapeutiques maximales journalières. Les symptômes apparaissent dans les 2 heures qui suivent l'ingestion, dans les 4 heures pour les

formes à libération prolongée. Les critères de gravité sont une hypotension artérielle rebelle à l'expansion volémique et à la noradrénaline, une acidose, un choc cardiogénique, une bradycardie, des troubles de la conduction (BAV avec échappement jonctionnel), une hyperglycémie.

Le pronostic a été amélioré par le protocole d'hyperinsulinémie euglycémique (Boyer et Shannon, N Engl J Med 2001 ; 344 : 1721-2). On perfuse à la seringue autopulsée 0,5 UI / kg de poids / heure d'insuline actrapid en surveillant la glycémie toutes les heures. En cas d'évolution favorable, l'insulinothérapie s'accompagne de la restauration de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque et de l'arrêt des drogues vasopressives en 30 à 45 min. La durée du traitement est de l'ordre de 6 heures. Si la glycémie est < 1,4 g/L on perfuse 100 ml/h de glucosé à 10 %.

D.4 Digitaliques

L'intoxication digitalique (digoxine, digitoxine) est toujours une intoxication grave. Même si le tableau initial ne paraît pas inquiétant, il est important de rechercher les facteurs pronostiques de gravité. La symptomatologie associe des troubles digestifs, neurosensoriels et des manifestations cardiaques : troubles de la conduction et de l'automatisme, troubles du rythme. La toxicocinétique de la digoxine et de la digitoxine est différente. Le traitement spécifique repose sur les fragments Fab antidigitaliques. Associé au traitement conventionnel, cet antidote a modifié le prise en charge de l'intoxication et son pronostic (cf. Annexe III : intoxication par les digitaliques).

E. Antidotes

L'antidote est un médicament spécifique d'un toxique dont le mécanisme d'action est établi et dont l'utilisation améliore le pronostic fonctionnel ou vital de l'intoxication. Il agit soit en modifiant la cinétique du toxique, soit en diminuant ses effets au niveau de ses récepteurs ou de ses cibles spécifiques (cf. Annexe 2-Antidotes).

Devant un coma sans signe de localisation, il est licite de pratiquer en fonction du contexte et des signes associés un test à la fois diagnostique et thérapeutique par le flumazénil (*Anexate*) lorsqu'on suspecte une intoxication par des benzodiazépines, ou par la naloxone (*Narcan*) en cas de suspicion d'opiacés.

L'administration de N-Acétylcystéine IV ou par voie orale (*Fluimucil*) doit être effectuée devant toute suspicion d'intoxication par le paracétamol après prélèvement sanguin pour dosage quantitatif spécifique et sans attendre le résultat. L'enjeu est de prévenir une hépatite médicamenteuse sévère. La cinétique du produit (nomogramme de Rumack-Matthew) obtenue après un 2^o prélèvement déterminera la poursuite ou l'arrêt du traitement.

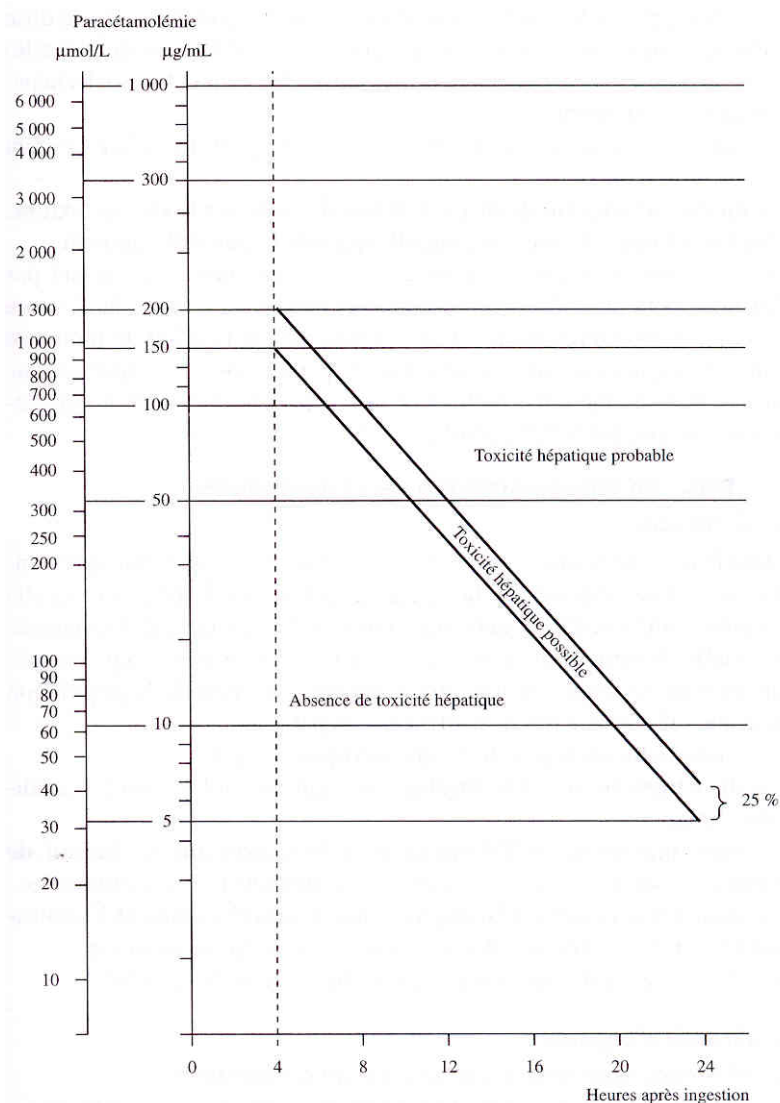


Figure 213-1- Nomogramme de Rumack-Matthew

La N-acétylcystéine est un antidote toxicocinétique capable de régénérer le glutathion afin de neutraliser les effets du métabolite toxique (NAPQI) produit par le métabolisme du paracétamol. A défaut, des doses massives de paracétamol entraînent une hépatite cytolytique pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique aiguë et un décès à défaut de transplantation hépatique.

Présentation : N-acétylcystéine pour perfusion IV ou suspension buvable

Utilisation IV : prélèvement d'une paracétamolémie, administration d'une dose de charge de 150 mg/kg en 2 h relayée par une dose d'entretien de 150 mg/kg pendant 22 h.

Utilisation per os : dose de charge de 140 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 70 mg/kg toutes les 4h jusqu'à un total de 19 doses en 72h. Diluer dans un jus de fruit pour en masquer le goût. Le nomogramme de Rumack-Matthew permet d'évaluer le risque d'hépatite au paracétamol et l'opportunité de poursuivre ou d'arrêter le traitement si l'évolution de la paracétamolémie place le sujet dans une zone de risque ou de non risque.

Effets secondaires : lors de l'administration de la dose de charge on peut observer des réactions anaphylactoïdes à type d'hypotension artérielle, de bronchospasme, d'urticaire et de prurit ainsi que des nausées et vomissements. Pour les prévenir ou les réduire il convient de ralentir la vitesse d'administration de la dose de charge.

Résultat : l'efficacité du traitement est optimale si le traitement est administré dans les 8 heures suivant l'ingestion. En cas de découverte tardive voire de cytolyse déjà installée avec insuffisance hépatique, l'administration retardée de N-acétylcystéine améliore le pronostic final

ANTIDOTES	toXIQUES
N-Acétylcystéine (<i>Fluimucil</i>)	<i>Paracétamol</i>
Flumazénil (<i>Anexate</i>)	<i>Benzodiazépines et apparentés</i>
Naloxone (<i>Narcan</i>)	<i>Opiacés et opioïdes</i>
Glucose 30 %	<i>Hypoglycémiants</i>
Lactate ou bicarbonate molaire de sodium	<i>Antidépresseurs tricycliques, chloroquine</i>
Insuline	<i>Inhibiteurs calciques</i>
Glucagon	<i>Hypoglycémiants, β-bloquants</i>
Atropine Pralidoxime (<i>Contrathion</i>)	<i>Cholinergiques muscariniques (organo-pho.) Organophosphorés</i>
Oxygène Hydroxocobalamine (<i>Cyanokit</i>)	<i>CO, cyanures Cyanure (inhalé = fumées incendie)</i>
Vitamine K Vitamine B6 (pyridoxine)	<i>Antivitamines K Isoniazide et dérivés de l'hydrazine</i>
Bleu de méthylène	<i>Méthémoglobinisants</i>
Fomépipazole	<i>Méthanol, éthylène-glycol, effet antabuse</i>
Fragments Fab antidigoxine (<i>Digidot</i>) Fragments Fab antivenimeux (<i>Viperfav</i>)	<i>Digitaliques Venin de vipère européenne</i>
Chélateurs : BAL, DMPS, EDTA, DTPA	<i>Métaux (Pb, As, Hg, Fe...), radioéléments</i>

Tableau 213-IV - Principaux antidotes.

D'après F. Baud, In Réanimation et Urgences, Abrégés Masson, 1 vol., 539 p., Paris 2002.

F. Traitement évacuateur (ou décontamination)

Le traitement évacuateur (ou décontamination) doit être discuté en présence d'un patient suspecté d'être intoxiqué. Selon la voie de pénétration on peut mettre en œuvre une décontamination cutanée et oculaire ou une décontamination digestive.

F.1 Décontamination cutanée et oculaire

La décontamination cutanée doit être réalisée en urgence, en cas d'exposition cutanée (aspersion, projection, badigeonnage) à des produits susceptibles d'induire des lésions cutanées (acides, alcalins, corrosifs, phénols, solvants, décapants...) ou d'être absorbés par voie cutanée et d'induire des intoxications systémiques (solvants, alcools, nitriles, insecticides, acide fluorhydrique...).

La décontamination cutanée est réalisée par des sauveteurs protégés par des gants ; déshabillage, retrait des bijoux. Les vêtements et bijoux sont placés dans des sacs étanches et scellés. La décontamination est immédiate avec l'eau du robinet et suit la **règle des 3 quinze. Lavage du patient à l'eau pendant 15 minutes avec une eau de température > 15°C à 15 cm des lésions.** Les brûlures chimiques sont lavées immédiatement et abondamment à l'eau, puis protégées par un pansement stérile. Les brûlures par l'acide fluorhydrique nécessitent une décontamination immédiate suivie de l'application de gel de gluconate de calcium qui exerce un effet antidote local. La neutralisation des agents chimiques est interdite car elle est susceptible d'aggraver les lésions.

La décontamination oculaire répond aux mêmes indications. L'irrigation oculaire à l'eau doit être entreprise immédiatement et suit la règle des 3 quinze (éviter une surpression oculaire). Il convient d'écarter les paupières et d'instiller le liquide de lavage dans les yeux du patient en

décubitus dorsal. Il est souhaitable d'effectuer le retrait des lentilles en cours de décontamination. Un anesthésique local peut faciliter sa réalisation (*Novésine* 1 goutte). Les particules de corps étrangers doivent également être éliminées. Un pansement oculaire stérile est ensuite posé. Une consultation ophtalmologique immédiate est indispensable. Chez l'enfant, il faut également procéder à une décontamination oculaire en cas d'administration erronée d'un collyre susceptible de provoquer une intoxication systémique (atropine, β -bloquant).

F.2 Décontamination digestive

La décontamination digestive a pour objectif d'évacuer les toxiques présents dans la lumière digestive. Elle comprend le lavage gastrique, l'administration de charbon activé par voie orale en dose unique et l'irrigation intestinale. Les indications de décontamination digestive ont fait l'objet d'une évaluation et de consensus en 1993 au niveau de la Société de Réanimation de Langue Française et en 1997 au niveau européen et américain.

Les indications de la décontamination digestive

Toutes les manoeuvres de décontamination digestive nécessitent au préalable un état de conscience normal ou le contrôle de la liberté des voies aériennes par l'intubation trachéale en cas de trouble de la conscience pour éviter le risque d'inhalation.

Les vomissements provoqués n'ont pas d'indication.

Le lavage gastrique est réservé à l'ingestion depuis moins d'une heure d'une quantité de toxique susceptible d'engager le pronostic vital. Une sonde gastrique de gros calibre ($> 14F$) est mise en place dans l'estomac (contrôle radiologique systématique). Le lavage est réalisé en instillant 1 litre de NaCl à 0,9 % qui est ensuite drainé. L'opération est recommencée demi-litre par demi-litre jusqu'à un total minimum de 6 litres chez l'adulte. Le lavage gastrique avec des solutions de NaCl à 0,9 % portées à 37°C peut être indiqué pour réchauffer des patients hypothermiques.

Le charbon activé en dose unique par voie orale (*Carbomix*) est réservé à l'ingestion depuis moins d'une heure de quantités toxiques d'une substance carboadsorbable. La posologie est de 50g chez l'adulte et de 1g/kg chez l'enfant. Le produit est administré sous la forme d'une suspension diluant 50g dans 250 ml d'eau potable (10 ml/kg chez l'enfant).

L'irrigation intestinale est indiquée dans l'ingestion de doses potentiellement toxiques de médicaments à libération prolongée ou de fer. L'irrigation intestinale est réalisée avec des solutions de polyéthylène glycol et d'électrolytes.

Les contre-indications de la décontamination digestive :

- liées au patient : le lavage gastrique est contre-indiqué formellement chez les patients avec troubles de la conscience présents (ou susceptibles d'apparaître au cours de lavage) et ne bénéficiant pas d'une intubation trachéale (risque d'inhalation). De même en cas d'antécédents chirurgicaux portant sur l'œsophage ou l'estomac
- liées au toxique : le lavage gastrique est formellement contre-indiqué dans les ingestions de caustiques (risque d'aggravation des lésions oesophagiennes), les ingestions d'hydrocarbures pétroliers et de produits moussants (risque d'inhalation).

Le charbon activé par voie orale est contre-indiqué formellement chez les patients avec troubles de la conscience et ne bénéficiant pas d'une intubation trachéale (risque d'inhalation et de lésions broncho-pulmonaires très sévères).

Cas particuliers requérant une décontamination digestive :

- dans les intoxications massives par ingestion (notamment par antidépresseurs tricycliques ou carbamates médicamenteux) chez les patients bénéficiant d'une intubation trachéale et sous ventilation mécanique, il est utile d'enlever par lavage gastrique au-delà de la 1^o heure les amas de comprimés non encore délités. Il faut alors mettre en place une sonde

gastrique de gros calibre (tube de Faucher). Le lavage gastrique est ensuite relayé par une irrigation intestinale.

G. Traitement épurateur (ou élimination)

Le traitement épurateur a pour objectif d'augmenter l'élimination des toxiques présents dans l'organisme.

- La diurèse forcée aqueuse n'a plus d'indication.
- La diurèse forcée saline par perfusion de NaCl à 0,9 % est réservée aux intoxications au lithium.
- L'alcalinisation des urines (perfusion d'une solution de bicarbonate de sodium à 1,4 % jusqu'à obtention d'un pH > 7) est indiquée dans les intoxications sévères par salicylés, phénobarbital et les herbicides dichlorophénoxy.
- L'hémodialyse est indiquée dans les intoxications graves par le méthanol, l'éthylène-glycol, le lithium et les salicylés (enfant).
- L'exsanguino-transfusion est réservée aux intoxications rebelles au traitement symptomatique par des poisons méthémoglobinisants ou par des toxiques hémolytiques intravasculaires.
- L'administration répétée de doses orales (ou par sonde gastrique) de charbon activé accélère l'élimination des toxiques carboadsorbables pour lesquels existe un cycle entérohépatique ou entéroentérique. Cette voie d'élimination est intéressante pour les toxiques à demi-vie prolongée (justifiée par des dosages toxicologiques) d'autant plus que d'autres voies d'élimination sont perturbées. Son efficacité a été prouvée pour les intoxications par la théophylline, le phénobarbital, la quinine, la carbamazépine, la dapsonne. La posologie est de 50 g initialement puis 25 g toutes les 4-6 h.

H. Orientation du patient victime d'une intoxication aiguë

L'orientation du patient est fonction :

- du risque toxique immédiat (présence ou non d'une détresse vitale, exposition à une dose toxique) ou secondaire (toxiques lésionnels à risque différé, ingestion de toxiques avec absorption différée),
- de l'indication ou non d'un traitement évacuateur ou épurateur (décontamination digestive, épuration extrarénale, décontamination cutanée ou oculaire...)
- de l'indication ou non d'un antidote,
- de la nécessité d'une séance d'oxygénothérapie hyperbare (cf. infra : intoxication oxycarbonée).
- d'un contexte pathologique particulier (urgence psychiatrique, médicale, chirurgicale ou obstétricale).

Il est recommandé d'appliquer la Classification Clinique des Malades aux Urgences (CCMU) que l'on adapte au contexte d'exposition à un toxique :

Détresse vitale ou risque toxique cardiotrope : unité de réanimation.

Signes cliniques d'intoxication sans détresse vitale ou notion d'exposition à une dose toxique sans signes cliniques ou réversibilité des signes grâce à un antidote : unité de surveillance continue.

Le principe de précaution d'hospitalisation dans une unité de surveillance continue pendant quelques heures est recommandé lorsque l'interrogatoire n'est pas fiable (troubles du comportement, contexte psychiatrique) et/ou les circonstances douteuses.

INTOXICATION par MONOXYDE de CARBONE

Bernard CATHALA

L'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone est aujourd'hui moins fréquente qu'il y a 40 ans, bien qu'elle corresponde à 8 000 cas en France sur une année et soit sous-estimée.

En effet, le gaz naturel à usage domestique ne contient plus (contrairement au gaz de ville obtenu par distillation de la houille et autrefois utilisé) d'oxyde de carbone.

L'intoxication oxycarbonée s'observe à partir d'une source de combustion incomplète de charbon, de bois ou d'hydrocarbure gazeux ou liquide (gaz naturel, méthane, propane, butane, fuel). Cette source de combustion produit de l'oxyde de carbone dont la toxicité s'exercera dans un local mal ventilé.

L'intoxication oxycarbonée réalise une anoxie par trouble du transport de l'oxygène dont les conséquences peuvent être mortelles. Le traitement est l'oxygénothérapie, d'abord normobare, sur les lieux mêmes de l'intoxication et pendant le transport, puis hyperbare, devant une forme grave avec souffrance cérébrale et coma.

A. CIRCONSTANCES - ÉTIOLOGIE

* Combustion incomplète (charbon, fuel, gaz naturel, matières plastiques, bois) dans une atmosphère confinée (éventuellement dans un local exigu) : intoxication par CO et appauvrissement de l'air en O₂.

On peut énumérer : douches, salles de bain, cuisines (chauffe-eau), braseros, poêles (y compris poêles à catalyse), moteurs de voiture dans un garage. L'absence de tirage, l'absence de ramonage, de façon plus générale une mauvaise évacuation des gaz résultant de la combustion peuvent être en cause, de même que des fissures de conduit de cheminée provenant d'appartements voisins.

* Les incendies peuvent être en cause, l'intoxication au CO est éventuellement associée à d'autres toxiques (CNH) et à des brûlures des voies respiratoires (suies).

* En milieu industriel, en dehors des garages, sont à discuter les intoxications dans les cokeries, les distillations des produits pétroliers.

* Distillation de produits pétroliers, cokeries.

Remarque : les hydrocarbures volatils (gaz naturel), qui ne contiennent pas d'oxyde de carbone, peuvent néanmoins entraîner une anoxie par privation d'air dans une atmosphère confinée. Ils ont par eux-mêmes une action toxique sur le myocarde. Le butane a lui-même, à fortes concentrations, une toxicité propre sur le système nerveux.

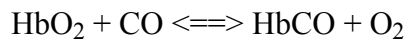
B. PHYSIOPATHOLOGIE

Les signes de l'intoxication sont la conséquence anoxique du blocage de l'hémoglobine par le CO.

Le CO inhalé diffuse à travers la membrane alvéolo-capillaire. La solubilité du CO dans le plasma est faible : à la pression atmosphérique, 100 ml de sang dissolvent 2 à 2,5 ml de CO (plus grande solubilité que l'O₂).

L'oxyde de carbone se lie à l'hémoglobine et c'est cette forme combinée à l'Hb qui est la plus importante.

L'affinité entre CO et hémoglobine (Hb) fait intervenir une compétition entre O₂ et CO vis-à-vis de l'hémoglobine,



mais l'affinité de CO pour Hb est de 220 fois celle de O₂.

1 volume de CO fixe autant d'Hb que 220 volumes d'O₂. De faibles quantités de CO suffisent donc pour bloquer une grande partie de l'hémoglobine circulante et la rendre impropre au transport de l'oxygène.

La fixation du CO sur l'hémoglobine est accélérée par l'effort (augmentation du débit cardiaque et de la ventilation).

A l'opposé, l'hypoventilation alvéolaire réduit la gravité de l'intoxication (intoxications mixtes).

d'autres mécanismes sont en cause :

- la présence de CO, qui bloque Hb, gêne également la libération de O₂ au niveau des tissus (modifie la courbe de dissociation de HbO₂).
- de plus, il existe une action cytotoxique au niveau des enzymes de la respiration cellulaire (chaîne des transporteurs d'électrons).
- enfin, la fixation de CO sur la myoglobine peut expliquer les troubles moteurs et secondairement les nécroses musculaires.

C. BIOLOGIE

Recherche de CO dans l'air ambiant :

Le dosage de CO dans l'air ambiant est possible de façon extemporanée grâce à des appareils portables de faible dimension que peuvent posséder les équipes de sapeurs-pompiers, de SMUR ou les médecins de garde.

On peut admettre un seuil de toxicité de 35 ppm.

Des taux de 50, 100 et 200 ppm produisent en quelques heures en moyenne des taux de carboxyhémoglobine de 8, 16 et 30 %.

Le dosage de CO dans le sang s'exprime, d'une part en millilitres ou volumes pour 100 ml de sang, d'autre part en pourcentage de COHb (en fonction du taux de CO et du taux d'Hb sanguine disponible).

La dose létale est de 66 % HbCO, donc :

- . pour 14 g Hb de 12 volumes pour 100
- . pour 12 g Hb de 10,5 volumes pour 100,
- . pour 10 g Hb de 9 volumes pour 100.

La présence d'HbCO perturbe la surveillance de SaO₂ transcutanée par oxymétrie pulsée (SpO₂), HbCO et HbO₂ donnant le même signal.

D. CLINIQUE

1- FORME AVEC COMA : adulte jeune.

1-1- Début : si l'inhalation de CO n'est pas massive, on observe un certain nombre de prodromes avant que ne s'installe le coma :

- . céphalées,
- . vomissements,
- . troubles visuels,
- . acouphènes,
- . impotence motrice qui provoque une chute et une impossibilité de fuir l'atmosphère toxique.

1-2- phase d'état

1-2-1- le coma

C'est un coma profond dont on apprécie la réactivité (réflexes ostéotendineux, cornéens, pupillaires, réactivité aux stimuli douloureux), les troubles neurovégétatifs (troubles respiratoires, circulatoires principalement : œdème pulmonaire, hypotension artérielle).

Ce coma a des caractères particuliers :

- . teinte rosée des téguments,
- . phlyctènes cutanées ou érythème, sueurs,
- . escarres d'apparition rapide,
- . hypertonie, signes pyramidaux,
- . dérèglements thermiques,
- . variabilité de la tension artérielle.

Il faut maintenir la fonction respiratoire et, si le diagnostic est soupçonné, assurer une oxygénation aussi importante que possible, soit au masque, soit après intubation trachéale.

1-2-2- Les autres atteintes

Elles sont inconstantes mais témoignent de la gravité de l'intoxication :

- Accidents cardio-vasculaires :

- . troubles du rythme cardiaque ;
- . collapsus cardio-vasculaire avec acidose métabolique ;
- . œdème pulmonaire de pathogénie incertaine (intérêt de la surveillance des pressions capillaires pulmonaires) : défaillance cardiaque puis œdème lésionnel (conséquence de brûlures bronchio-alvéolaires) ;
- . séquelles ECG :
- . troubles de la conduction (blocs de branche, bloc auriculo-ventriculaire),
- . aspect de nécrose myocardique.

Il n'y a pas de parallélisme entre ces altérations électriques et l'existence ou non de troubles cliniques cardio-vasculaires ou neurologiques.

- Pancréatite aiguë, désordres de la glycémie.

- Insuffisance rénale aiguë favorisée par la nécrose musculaire (mise en évidence par dosage des CPK plasmatiques).

- Complications non spécifiques de la réanimation dans le cadre d'un coma plus ou moins prolongé :

- . surinfection pulmonaire, parfois secondaire à l'inhalation ;
- . escarres, lésions ischémiques des parties molles avec nécrose musculaire ;
- . hémorragie digestive (ulcère de stress) ;
- . dénutrition ;
- . infection urinaire.

1-3- Évolution

Elle dépend de l'intensité et de la durée de l'intoxication, de la rapidité du traitement.

1-3-1- Elle peut être mortelle

La mortalité dans les formes graves se situe entre 10 et 30 %. Le coma ne s'allège pas et le malade peut mourir du fait de l'atteinte polyviscérale ou, plus tardivement, de complications «de réanimation».

Parfois l'évolution se fait en deux temps : après une amélioration très nette de la conscience, le malade sombre à nouveau dans le coma vers le 10^e-15^e jour. Les troubles de la conscience peuvent se prolonger dans le cadre de ce syndrome postintervallaire.

1-3-2- Elle peut être favorable

L'amélioration est souvent spectaculaire surtout après oxygène hyperbare : le sujet rentre comateux dans le caisson, il en sort réveillé.

Elle peut être beaucoup plus lente dans certains cas, le coma persistant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Il est très difficile de prévoir alors la qualité de la guérison qui peut être aussi bien totale que grevée de lourdes séquelles.

1-3-3- Séquelles

Elles sont multiples, témoins de la gravité de lésion anoxique :

- syndrome extrapyramidal :
 - . syndrome parkinsonien
 - . syndrome choréo-athétosique
- neuropathies périphériques (d'origine ischémique ou mécanique)
- séquelles d'anoxie :
 - . cécité corticale, crises convulsives,
 - . syndrome démentiel, confusionnel,
 - . épilepsie,
 - . si coma prolongé, nécessité de surveillance clinique, scanographique, électroencéphalographique, métabolique.

2- FORMES CLINIQUES

2-1- Selon la gravité

- . *forme mortelle*, problème médico-légal : prélèvements sanguins + atmosphère ;
- . *forme légère*, céphalées, asthénie, vertiges, malaise dans la salle d'eau, troubles digestifs (nausées, vomissements), somnolence ;
- . *forme moyenne*, agitation, confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale.

2-2- Selon le terrain

Gravité accrue chez les personnes âgées, chez les femmes enceintes avec menace d'avortement et risque de souffrance fœtale, chez l'hyperthyroïdien, chez les insuffisants respiratoires chroniques et les anémiques.

La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine fœtale est déviée vers la gauche de telle sorte que le fœtus souffrira davantage que l'adulte d'une exposition au même taux de CO.

2-3- Association possible avec intoxication par produits toxiques (CNH provenant de la combustion de matières plastiques), avec des brûlures des voies aériennes (inhalation de fumées et de suies lors d'incendie).

3- DIAGNOSTIC

3-1- Évoquer l'intoxication oxycarbonée

- selon le tableau clinique, quatre degrés différents
 - . mort,
 - . coma,
 - . confusion, agitation,
 - . malaises mineurs, lipothymie, céphalées, nausées, vomissements.
- selon les circonstances
 - . local exigü et mal ventilé (salle d'eau, chambre, cuisine, garage),
 - . source de CO (chauffe-eau, cuisinière, poêle, brasero, moteur de voiture) ;parfois la source de CO se situe dans un appartement voisin.

3-2- Éliminer d'autres affections

- diagnostic des comas (traumatique, toxique, métabolique, etc.) ;
- diagnostic de malaises lipothymiques dans salle de bain (hypoxie si atmosphère confinée) ;
- diagnostic de céphalée (hémorragie méningée)
- diagnostic d'un état ébrieux ou pseudo ébrieux ; discuter dans ce dernier cas :
 - . hémorragie méningée,

- . éthylisme aigu,
- . hypoglycémie avec troubles du comportement ;
- parfois, diagnostic médico-légal devant un décès suspect.

3-3- Confirmer

Par prélèvement immédiat et dosage du CO (mêmes flacons que pour glycémie) (10 ml de sang sur fluorure de Na).

Il faut discuter l'oxycarbonémie chronique du tabagisme qui peut s'élever à 3 volumes pour 100, soit déjà 15 à 22 % d'HbCO, selon le taux d'Hb. Mais l'oxycarbonémie ne peut être taxée de physiologique au-delà de 1,5 volume pour 100.

Les troubles s'observent à partir de 33 % d'HbCO (4,5 à 7 volumes pour 100 de CO).

La mort survient à partir de 66 % d'HbCO (9 à 13,5 volumes pour 100 de CO).

Sous l'effet de la ventilation et de l'oxygénothérapie, le CO peut disparaître rapidement (d'où l'intérêt de prélèvements sur place).

De ce fait, la biologie n'a pas de valeur absolue, ni diagnostique, ni pronostique.

E. CONDUITE À TENIR

1- AVANT L'HOSPITALISATION

1-1- Aérer les pièces ou le local lors de la découverte de la victime.

1-2- Oxygénation aussi importante que possible : 12-15 l/min (++++)

- soit par sonde nasale (dans formes légères),
- soit au masque,
- soit après intubation (ballon d'insufflation, type Ambu), ce qui permet d'assurer la liberté des voies aériennes et d'améliorer l'oxygénation.

1-3- Traiter les troubles cardiaques ou le collapsus

- mise en place d'une voie veineuse,
- remplissage (mais risque d'œdème pulmonaire),
- amines pressives,
- correction acidose (sérum bicarbonaté hypertonique).

2- APRÈS HOSPITALISATION (voir arbre de décision tableau 29)

- Oxygène hyperbare (90 min à 2,5 atmosphères absolues) à utiliser devant la persistance de signes cliniques même d'apparence mineure (céphalées, vertiges, nausées, etc.) ; la clinique prime sur la biologie.

Renouveler éventuellement les séances si le réveil n'est pas obtenu dès la première séance.

- Puis, réanimation adaptée à l'état du malade. Si besoin, pendant quelques heures, ventilation artificielle en O₂ pur, à ne pas prolonger (utiliser au-delà de 4 à 6 heures FiO₂ supérieure à 0,55 en raison de la toxicité pulmonaire de l'oxygène pur = évolution vers la fibrose pulmonaire).

L'oxygène hyperbare diminue la durée des comas et l'importance des séquelles. Le problème est de faire parvenir le malade au service de réanimation en réduisant la souffrance cérébrale, d'où la nécessité des soins avant l'hospitalisation (oxygénothérapie, ventilation artificielle).

- Les indications de traitement par oxygène hyperbare sont faciles à porter si le patient est hospitalisé à proximité d'un centre de réanimation hyperbare. Si un transport de longue durée s'impose en vue de ce traitement, on le réservera aux sujets chez qui persistent des troubles neurologiques, sensoriels, digestifs, malgré une oxygénothérapie de plusieurs heures à débit supérieur à 12 l/min. Les indications sont larges chez la femme enceinte.

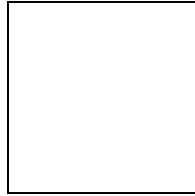
3- ULTÉRIEUREMENT

Prévention des récurrences, revoir l'installation (enquête éventuelle GAZ DE FRANCE - examen des différents appareils de chauffage et du fonctionnement des cheminées ainsi que des ventilations : éviter le calfeutrage), modifier les conditions de travail.

L'intoxication professionnelle par l'oxyde de carbone est inscrite au tableau des maladies professionnelles (délai de prise en charge 30 jours) : tableau 40 régime général (syndrome associant céphalée, aplasie, vertiges, nausées, confirmé par un taux sanguin supérieur à 1,5 ml de CO pour 100 ml de sang).

F. CONCLUSION

Nécessité d'une meilleure information du public (éviter de calfeutrer les ventilations, ne pas utiliser de poêles à combustibles qui produisent tous du CO si l'installation n'est pas correcte).



Test à l'oxygène dans l'intoxication par monoxyde de carbone

ANNEXE 1 - OBSERVATION d'une INTOXICATION AIGUË

Étiquette
PATIENT

OBSERVATION
MÉDICALE
INTOXICATION

Étiquette
SERVICE

Observation prise par : **Signature :**
Médecin traitant :

TOXIQUES (DCI)	VOIES D'ENTRÉE	QUANTITÉ	DOSAGES TOXIQUES	
			ENTRÉE	ULTÉRIEURS

Type d'intoxication : volontaire accidentelle professionnelle

Antécédents :
.....
.....
.....
.....

Histoire de la maladie actuelle :
.....
.....
.....
.....

Traitement préhospitalier de l'intoxication :
.....
.....
.....

Traitement habituel :
.....
.....
.....

Date et heure de l'exposition au toxique : / / 200... h ...

Date et heure d'arrivée à l'hôpital : / / 200... h ...

Date et heure de l'examen clinique : / / 200... h ...

EXAMEN à l'ENTRÉE

Température : °C

Poids : kg

Anomalie cardio-vasculaire :

.....

TA : / mm Hg

Pouls : bts.min⁻¹

ECG :

Anomalie respiratoire :

.....

.....

Fréquence respiratoire : cycles.min⁻¹

SpO₂ : % sans O₂

avec O₂

Anomalie neurologique :

.....

.....

Glasgow : Pupilles :

Convulsions

Agitation

PC initiale

Autres anomalies :

.....

.....

TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE INSTITUÉ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ÉVOLUTION

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 2 - Les antidotes

Claudine Cabot

Centre Antipoison et de Toxicovigilance, T 05 61 77 74 47, F 05 61 77 25 72, cabot.c@chu-toulouse.fr
CHU Purpan, Toulouse

A. Définition d'un antidote

Un antidote est défini, par l'OMS, comme un médicament capable de contrecarrer l'effet d'une substance toxique

Plus précisément, c'est un médicament dont l'action spécifique a été établie chez l'animal et chez l'homme et qui améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication

B. Classification des antidotes en fonction de leur mode d'action

B.1 Action toxicocinétique

↳ modification de la concentration d'un toxique au niveau des organes cibles

B.1.1 Diminution de la biodisponibilité du toxique

○ limitation de la résorption du toxique : par adsorption ⇒ **charbon activé**

B.1.2 Redistribution cellulaire du toxique dans l'organisme

○ efficacité fonction de la rapidité de la mise en œuvre du traitement

○ intoxications par cyanures, fumées d'incendie ⇒ **Hydroxocobalamine**

○ intoxications par digitaliques ⇒ **Fab antidigitaliques**

○ envenimation vipérine ⇒ **F(ab')₂** antivenim. de vipères européennes

B.1.3 Augmentation de l'élimination du toxique sous forme inchangée

B.1.3.1 ▪ par voie rénale

= formation de complexes insolubles par les chélateurs

○ cas des intoxications par des métaux lourds (Pb, Hg) ⇒ **EDTA calcique**

⇒ **BAL**

⇒ **DMSA**

B.1.3.2 ▪ par voie pulmonaire

= augmentation de l'élimination du CO ⇒ **Oxygène**

B.1.4 Ralentissement d'un métabolisme activateur

= inhibition d'une voie métabolique conduisant à un métabolite toxique

○ intoxications par glycols, éthylène-glycol ⇒ **Ethanol**

⇒ **Fomépizole**

B.1.5 Accélération d'un métabolisme inactivateur

= activation d'une voie métabolique naturelle de désintoxication

○ intoxication par paracétamol ⇒ **N-acétylcystéine**

B.2 Action toxicodynamique

↳ action au niveau de la liaison toxique récepteur cible

↳ diminution des perturbations cellulaires et des symptômes

B.2.1 Déplacement du toxique de son récepteur

= antagonistes compétitifs et non compétitifs

- intoxication par opiacés ⇒ **Naloxone**
- intoxication par benzodiazépines et apparentés ⇒ **Flumazénil**
- intoxication par organophosphorés ⇒ **Atropine - Pralidoxime**
- intoxication par CO et cyanures ⇒ **Oxygène**

B.2.2 Court-circuit de la liaison toxique-récepteur

- intoxication par β -bloquants ⇒ **Glucagon**
- intoxication par inhibiteurs calciques ⇒ **Insuline**

B.2.3 Correction des effets périphériques du toxique

- intoxication par les AVK ⇒ **Vitamine K1**
- intoxication par agents méthémoglobinisants ⇒ **Bleu de méthylène**

C. Exemples

C.1 Antidotes à action toxicocinétique

C.1.1 Le **charbon activé**

C.1.1.1 Propriétés

- le charbon activé est une poudre noire insoluble, sans odeur ni saveur, obtenue par pyrolyse de substrats organiques et lavée à l'acide pour éviter tout relargage de produits toxiques
- l'efficacité du charbon activé a été démontré chez le volontaire sain : il adsorbe les substances toxiques et s'oppose à leur résorption digestive : c'est une décontamination gastro-intestinale; il interrompt également le cycle entéro-hépatique
- Carbomix® à l'hôpital

C.1.1.2 Contre-indications

- intoxications par lithium, éthanol, méthanol, éthylène glycol, sels de fer, métaux lourds : en raison d'un défaut d'adsorption.
- les patients présentant ou susceptibles de présenter des troubles de la déglutition et qui ne bénéficient pas d'une intubation trachéale : en raison d'un risque d'inhalation et de SDRA
- ingestion de produits caustiques, de dérivés pétroliers

C.1.1.3 Indications

- toxiques adsorbés : il doit être prescrit dans l'heure qui suit l'ingestion.
- dans les intoxications par les benzodiazépines : en l'absence de troubles de la conscience, une administration de charbon activé peut être prescrite mais le risque est majeur d'une aggravation secondaire avec inhalation (déconseillé) ; si le patient est intubé, l'évacuation digestive peut consister en la seule administration de charbon activé.

C.1.1.4 Réalisation pratique

- les granulés de charbon activé doivent être dilués dans de l'eau (50 g dans 250 ml) et la solution obtenue bien agitée afin d'éviter la formation de grumeaux qui risquent d'obstruer la sonde gastrique; l'administration (per os ou par sonde naso-gastrique) doit être lente afin de prévenir les vomissements.
- la posologie moyenne est de 50 g chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant ; l'administration peut être répétée en fonction de la cinétique de la molécule (théophylline, quinine, phénobarbital, carbamazépine, dapsoné).
- une surveillance attentive est préconisée : initialement, elle porte sur les risques de vomissements et ultérieurement sur le transit intestinal (survenue de diarrhées ou d'une constipation) et l'apparition de selles noires.
- risque d'effets secondaires :
 - nausées et vomissements (souvent lors d'une administration trop rapide), avec risques d'inhalation bronchique (gravissime).

- constipation, avec risque de subocclusion intestinale et/ou de relargage partiel des toxiques, ou diarrhée.

C.1.2 **Hydroxocobalamine** = Vit. B12 = Cyanokit®

- à l'heure actuelle, c'est l'antidote de choix dans l'intoxication cyanhydrique

C.1.2.1 **Mécanisme d'action**

= antidote modifiant la distribution du toxique dans l'organisme

- l'hydroxocobalamine est la forme active de la vitamine B12 : avec l'ion cyanure, elle forme la cyanocobalamine qui est non toxique et éliminée dans les urines ; c'est un antidote efficace : le plus rapidement efficace et le moins délétère

C.1.2.2 **Indications**

- intoxications aiguës par l'acide cyanhydrique et ses dérivés : l'inhalation de fumées d'incendie constitue la 1^{ère} cause d'intoxication par le cyanure. Elle est dans ce cas associée à une intoxication par monoxyde de carbone et à une inhalation de suies.
- l'administration est débutée devant des signes cliniques d'intoxication, sur le lieu même de l'intoxication, **dès la phase préhospitalière** et ne doit pas retarder la mise en route de l'oxygénothérapie.

critères cliniques d'administration

- suies au niveau du faciès, des voies aériennes supérieures
- signes neurologiques : d'encéphalopathie, coma
- signes cardio-vasculaires : collapsus cardiogénique sans tachycardie, arrêt circulatoire
- polypnée témoin d'une acidose lactique

efficacité = fonction de la précocité de son administration +++

- la pression artérielle se normalise, le coma est réversible ou s'allège.

C.1.2.3 **Présentation galénique**

- lyophilisat pour usage parentéral – un flacon = 2,5 g d'hydroxocobalamine
- boîte de deux flacons
- conservation - à T° < 25°
- à l'abri de la lumière
- péremption : durée de conservation : 2 ans

C.1.2.4 **Posologie - Mode d'administration**

posologie initiale

adulte : 70 mg/kg = 5 g = 2 fl. à la suite l'un de l'autre, sur une durée totale de 30 mn

enfant : 70 mg/kg

dose à renouveler

1 à 2 fois, selon la gravité de l'état clinique et plus lentement (30 mn à 2 h)

mode d'administration

voie IV stricte

préparation extemporanée :

↳ reconstituer la solution d'hydroxocobalamine en diluant le lyophilisat d'un flacon (2,5 g) avec 100ml de chlorure de sodium à 0,9 %

↳ conservation - à T° < 25°, à l'abri de la lumière, pendant 4H

C.1.2.5 **Effets indésirables**

- tolérance excellente
- coloration réversible rosée des téguments et des muqueuses
- coloration "rouge framboise" des urines pendant les 3 jours suivant l'administration puis s'atténuant progressivement
- réaction allergique exceptionnelle

C.1.2.6 **Contre - indications**

- hypersensibilité connue à la Vit. B12
- administration à discuter en cas de grossesse en fonction de la gravité de l'état clinique

C.1.2.7 Disponibilité – Coût

- uniquement dans les pharmacies hospitalières
- coût élevé

C.1.3 Anticorps (Fab) antidigitaliques : Digidot®

↳ modification de la distribution du toxique dans l'organisme

C.1.3.1 Mécanisme d'action

- immunothérapie spécifique : ce sont des fragments Fab d'anticorps spécifiques antidigitaliques
- après administration intraveineuse, chaque fragment Fab se fixe à une molécule circulante de digitalique et forme un complexe Fab-digitalique inactif

C.1.3.2 Indications

Elles sont de deux types :

le traitement curatif : ou neutralisation curative :

↳ devant l'existence de complications entraînant un risque vital immédiat :

- . troubles du rythme ventriculaire : Tachycardie Ventriculaire – Fibrillation Ventriculaire
- . bradycardie sinusale < 50 bpm, réfractaire à 1 mg atropine IVD
- . Kaliémie > 4,5 mmol/l
- . choc cardiogénique
- . infarctus mésentérique

↳ une dose équimolaire de Fab doit être administrée en urgence

le traitement prophylactique : ou neutralisation prophylactique :

↳ devant l'existence des facteurs de gravité

↳ une dose semi-équimolaire de Fab est administrée (dose semi-équimolaire = 50% de la dose équimolaire)

C.1.3.3 Posologie - Mode d'administration

- - un flacon de Digidot® contient 80 mg de Fab et neutralise 1 mg de digoxine ou digitoxine
- - la posologie, c'est à dire le nombre de flacons à administrer, se calcule à partir de la quantité totale (Q) de digitalique présente dans l'organisme ; celle-ci peut se calculer de deux façons :
 - soit à partir de la dose supposée ingérée en la multipliant par le coefficient de biodisponibilité du digitalique :

$$Q \text{ (mg)} = \text{DSI (mg)} \times 60 \% \text{ pour la digoxine}$$

$$Q \text{ (mg)} = \text{DSI (mg)} \times 100 \% \text{ pour la digitoxine}$$

- soit à partir de la concentration plasmatique en digitalique (C)

$$Q \text{ (mg)} = C \text{ (ng/ml)} \times Vd \times Pds \times 10^{-3}$$

Pds = poids du patient

Vd = volume de distribution de la digoxine : 5,6 l/kg

Vd = volume de distribution de la digitoxine : 0,56 l/kg

↳ nombre de flacons = Q si traitement curatif

= Q/2 si traitement prophylactique

cette dose peut être renouvelable en cas d'échec du premier traitement

- après dilution dans 250 ml de sérum physiologique, les anticorps sont administrés en perfusion de 15 à 30 mn suivant l'urgence du traitement

C.1.3.4 Efficacité

- bonne efficacité : les effets sont très rapides
- l'efficacité s'évalue sur des critères cliniques, ECG, biologiques : les vomissements sont les premiers signes à disparaître (dans les 30 mn), les troubles de l'automatisme et de la conduction, l'hyperkaliémie se corrigent en 1 à 4 h.

C.1.3.5 Elimination des fragments Fab

- la demi-vie est de 16 à 20 h si la fonction rénale est normale, plus courte que celle des digitaliques

C.1.3.6 Effets indésirables

- ils sont très rares : ce sont essentiellement des réactions d'hypersensibilité et une hypokaliémie à la 4^{ème} heure.

C.1.3.7 Disponibilité et coût

o coût très élevé

o pas facilement disponibles, puisqu'ils ne peuvent être délivrés que dans certaines pharmacies hospitalières. Pour la région Midi-Pyrénées, c'est le Centre Antipoison de Toulouse qui délivre cet antidote.

C.1.4 Fomépipazole (4-méthylpyrazole) = Fomépipazole @AP-HP

= antidote inhibant un métabolisme activateur du toxique

C.1.4.1 Mécanisme d'action

- o même mécanisme d'action que l'alcool éthylique : inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase
- o l'essentiel de la toxicité de l'éthylène glycol est dû à ses métabolites hépatiques : l'acide glycolique et l'acide oxalique

C.1.4.2 Indications thérapeutiques

o intoxications par l'éthylène glycol, le méthanol, effet antabuse

C.1.4.3 Contre-indications

allergie connue aux pyrazolés

C.1.4.4 Avantages

- o bonne tolérance : pas d'effet toxique
- o utilisation facile et plus longue durée d'action que l'éthanol

C.1.4.5 Présentation galénique

- o ampoules de 20 ml (5 mg/ml de sulfate de fomépizole)
solution à diluer pour perfusion (dans 250 ml de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ou de glucosé à 5 %)
- o conservation à + 4°
au réfrigérateur
à l'abri de la lumière

C.1.4.6 Posologie - Mode d'emploi

- o voie orale : 15 mg /kg en dose de charge puis 10 mg / kg toutes les 12h
- o voie veineuse : dose initiale de 15mg /kg en 45 mn puis 10mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à disparition complète du toxique dans le sang

C.1.5 N-Acétylcystéine (NAC) = Flumucil®

C.1.5.1 Mécanisme d'action

= antidote favorisant un métabolisme inactivateur du toxique

- o le métabolisme du paracétamol est hépatique :
 - glucuroconjugaison (60 à 80 %)
 - sulfoconjugaison (20 à 30 %)
 - moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines
 - une très faible proportion subit une oxydation microsomale impliquant le cytochrome P450, produisant la N-acétyl-benzo-quinone-imine qui va être détoxifiée par le glutathion réduit
- o en cas d'intoxication par le paracétamol, la sulfoconjugaison est saturée au-delà de 3 à 5g, la glucuroconjugaison au-delà de 10g, l'oxydation microsomale et la détoxification par le glutathion au-delà de 15g
 - la N-acétyl-benzo-quinone-imine est alors formée en excès, se fixe sur les protéines cellulaires et entraîne une nécrose hépatique

- la NAC va apporter des radicaux SH, et ainsi prévenir la déplétion mitochondriale en glutathion, dont elle est un précurseur

C.1.5.2 Indications

- intoxication aiguë par le paracétamol
- intoxication par le DMF (diméthylformamide =solvant)
- intoxication par le tétrachlorure de carbone

C.1.5.3 Présentations galéniques

- formes galéniques utilisables comme antidote :
 - présentation orale : sachet de granulés aromatisés contenant 200mg de NAC Mucomyst® Flumucil® Exomuc®
- présentation en soluté pour aérosol : ampoule de 5ml contenant 1g de NAC, 6 ampoules par boîte, Mucomyst®
- présentation injectable : flacon de 5 g/25 ml, Flumucil®

C.1.5.4 Posologie - Mode d'emploi

- 2 protocoles validés :

voie orale

- 140mg/kg de NAC en dose de charge puis 70 mg/kg toutes les 4 h pendant 72 h soit 1330 mg/kg en 72 h
- contre-indiquée en cas d'administration de charbon activé
- peut entraîner des vomissements

voie IV

- 150 mg/kg dans 250 ml de sérum glucosé à 5 % en 30 mn puis 70 mg/kg dans 500 ml en 4 h toutes les 12 h ou 150 mg/kg en 1 h puis 50 mg/kg en 4 h puis 100 mg/kg en 16 h
- bonne efficacité, totale si le traitement est débuté moins de 8 h après l'ingestion, elle décroît par la suite. Au-delà de la 24^{ème} heure, la NAC ne prévient pas l'apparition de l'hépatite mais en diminue la gravité et ceci jusqu'à la 36^{ème} heure
- traitement à débiter devant toute suspicion d'intoxication et à poursuivre en fonction des résultats des dosages de paracétamolémie

C.1.5.5 Contre-indications

- aucune

C.1.5.6 Effets indésirables

- bonne tolérance
- nausées, vomissements, diarrhée, rash cutané lors de l'administration orale
- réactions anaphylactoïdes au cours de l'administration parentérale : dans 2 à 5 % des cas, dans un délai de 15 à 75 mn après le début de la perfusion : bronchospasme, tachycardie, prurit, rougeur, urticaire, œdème : en particulier, en cas de surdosage ou de perfusion IV trop rapide.

C.2 Antidotes à action toxicodynamique

C.2.1 Naloxone = Narcan® Nalone®:

= antidote des morphiniques

C.2.1.1 Mécanisme d'action

- antidote déplaçant le toxique de sa cible : antagoniste compétitif des récepteurs morphiniques
- les opiacés activent les récepteurs morphiniques μ , κ , δ impliqués dans les effets analgésiques, neurologiques, respiratoires
 - mais l'affinité de la naloxone n'est pas la même pour tous les types de récepteurs : plus importante pour les récepteurs μ et plus faible pour les récepteurs κ , δ
 - les doses utiles dépendront donc du type de morphinique à antagoniser
- la dépression respiratoire est le risque majeur des intoxications aiguës par les opiacés : elle est secondaire à un effet dépresseur central d'où bradypnée aboutissant à l'apnée

- corrige les effets sédatifs, la dépression respiratoire, le myosis, la bradycardie, l'analgésie, le ralentissement digestif mais sa durée d'action est courte

C.2.1.2 Contre-indications

- indications de ventilation mécanique invasive sur sonde d'intubation trachéale : intoxication morphinique compliquée d'un état de choc, de pneumopathie d'inhalation, d'un arrêt circulatoire.
- intoxications par buprénorphine (Subutex, Temgésic) : inefficace.
- hypersensibilité connue à la naloxone

C.2.1.3 Indications

- intoxication morphinique non compliquée : pour obtenir le contrôle de la fonction respiratoire (et non le réveil complet)

↳ **fréquence respiratoire > 14/mn**

- dépression respiratoire de l'overdose
- diagnostic d'un coma

C.2.1.4 Présentation galénique

- solution injectable : ampoule de 1 ml contenant 0,4 mg
- conservation à l'abri de la lumière

C.2.1.5 Posologie – Mode d'emploi

- titration nécessaire et dilution au 1/10^o (ramener 0,4 mg dans 1 ml à 4 ml avec NaCl 0,9 %)
voie IV ou voie IM (délai d'action de 15 mn)
- dose initiale : administration IV de 0,2 à 0,4 mg en contrôlant l'évolution de la fréquence respiratoire et de l'état de conscience
dose à ajuster par des réinjections de 0,1 mg toutes les mn pour obtenir une ventilation efficace mais pas un réveil
- dose d'entretien :
 - sa durée d'action (30 mn en IV) est plus courte que celle des métabolites actifs de l'héroïne et celles des opiacés de substitution (méthadone, buprénorphine)
 - nécessité d'une administration en relais : à la seringue électrique sur la base d'une dose horaire égale au 2/3 de la dose initiale ou injections discontinues de 0,1 à 0,2 mg lorsque la fréquence respiratoire est inférieure à 14/mn
 - attention au risque de remorphinisation et d'apnée secondaire :
= surveillance de la fonction respiratoire et de l'état de conscience

C.2.1.6 Effets secondaires :

- nausées, vomissements
- effet proconvulsivant
- effets cardio-vasculaires : poussée HTA, tachycardie
- syndrome de sevrage

C.2.2 Flumazénil = Anexate[®]

= antidote des intoxications aiguës par les benzodiazépines (BZD)

- son efficacité clinique est établie

C.2.2.1 Mécanisme d'action

= antidote déplaçant le toxique de sa cible ⇒ inhibition compétitive au niveau des récepteurs centraux des benzodiazépines : c'est un antagoniste

- il antagonise également des substances agonistes des récepteurs aux BZD sans appartenir au groupe des BZD : les imidazopyridines (zolpidem = Stilnox[®]) ou les cyclopyrrolones (zopiclone = Imovane[®])

C.2.2.2 Indications

- il corrige les effets neurologiques et respiratoires des BZD : au cours d'une intoxication aiguë aux BZD, son administration doit permettre d'éviter l'intubation et la ventilation assistée

Mais limites à son utilisation :

- risque de convulsions :
antécédent de comitialité
intoxication polymédicamenteuse dont un toxique convulsivant : antidépresseur tricyclique
⇒ anamnèse, examen clinique, ECG
- existence d'une pneumopathie d'inhalation ou d'un trouble respiratoire avec risque d'intubation et de ventilation mécanique
- utilisation en anesthésie, en soins intensifs, en situation d'urgence :
⇒ *levée des effets sédatifs des BZD* : action apparaissant dans les 5 minutes et se poursuivant de 60 à 120 mn
- ↳ **indication** à porter uniquement afin d'**éviter l'intubation**
 - intoxications aiguës par BZD chez l'enfant, car elles sont le plus souvent monomédicamenteuses
 - intérêt moindre chez l'adulte :
intoxications le plus souvent polymédicamenteuses
apparition d'un syndrome de sevrage en cas de traitement au long cours
 - test diagnostique : devant un coma d'étiologie incertaine et devant une sémiologie pouvant évoquer un coma toxique par les BZD
- ⇒ *levée de la dépression respiratoire des BZD* : la dépression respiratoire est secondaire à la myorésolution des muscles de la sphère oropharyngée. Il semblerait que cet effet ne soit que partiellement antagonisé par le flumazénil.
- ⇒ *levée de la myorésolution* : le flumazénil lève complètement l'effet myorésolutif des BZD parfois important sur certains terrains, notamment les personnes âgées

C.2.2.3 Présentation galénique

Solution injectable en ampoules de :

- 5ml = 0,5 mg /5 ml
- 10ml = 1mg /10 ml

C.2.2.4 Posologie

- il doit être injecté après titration avec une dilution au 1/10°
- **dose à administrer en situation d'urgence chez l'adulte** :
 - injection initiale de 0,2 mg en IV lente, en 15 secondes
 - injection d'une 2^{ème} dose de 0,1 mg si pas d'amélioration clinique au bout de 60 secondes
 - dose totale maximum de 1 mg avec injection répétée de 0,1 mg toutes les 60 secondes
- après ces doses, l'absence de réveil ou un réveil de mauvaise qualité doit faire discuter une autre étiologie, il n'est pas nécessaire d'instituer un traitement d'entretien
- durée d'action du flumazénil plus courte que celle des BZD : action rapide, demi-vie courte (30 mn), l'action diminuant après 45 mn environ pour disparaître en 2 h d'où la nécessité d'une administration de façon continue en relais, à la seringue autopulsée, pour éviter la réapparition des signes d'intoxication : la dose horaire est égale à la dose de charge

C.2.2.5 Surveillance

- le flumazénil ne traite pas l'intoxication aux BZD ; il antagonise simplement ses effets cliniques par déplacement des toxiques de leurs récepteurs

↳ **surveillance respiratoire - neurologique**

C.2.2.6 Contre indications - Précautions d'emploi

- hypersensibilité connue au flumazénil
- épilepsies
- intoxications polymédicamenteuses avec toxique convulsivant : antidépresseurs : ADT

C.2.2.7 Effets secondaires

- risque de réendormissement surtout lors d'intoxication massive si pas de traitement d'entretien après le bolus initial

- apparition d'un syndrome de sevrage toujours à craindre chez les sujets traités depuis de longue date par des BZD
- apparition de convulsions : sevrage ou épileptique traité par BZD
- crises d'agitation, d'anxiété, palpitations, tremblements : injection trop rapide

C.2.3 **Glucagon** = *Glucagen*®

C.2.3.1 Mécanisme d'action

= antidote shuntant la liaison toxique-récepteur c'est à dire β -bloquant-récepteur

- il agit sur des récepteurs différents de ceux responsables des effets des catécholamines, par activation d'une adénylcyclase membranaire différente de celle associée aux récepteurs β ; au niveau du myocarde, il favorise la pénétration intracellulaire du calcium et augmente la concentration intracellulaire d'AMP cyclique. Il régénère l'inotropisme cardiaque ; l'effet inotrope positif ne dépend pas de la présence des catécholamines et n'est pas modifié par le blocage des récepteurs β
- il a un effet chronotrope positif qui, lui, est réduit par le blocage des récepteurs β . Il n'a pas d'effet sur l'excitabilité cardiaque, il augmente l'index cardiaque, la pression artérielle, la contractilité myocardique, il diminue légèrement les résistances périphériques.

C.2.3.2 Présentation galénique

- sous forme de poudre : chlorhydrate de glucagon à la dose de 1mg par flacon à diluer dans 1ml de solvant pour solution injectable
- conservation :
 - à une T° comprise entre +2° et +8° : au réfrigérateur
 - à l'abri de la lumière

C.2.3.3 Indications - Posologie - Mode d'emploi

- toute intoxication par β -bloquants justifie une hospitalisation par transport médicalisé, dans un service de réanimation
- le traitement symptomatique reste prioritaire : l'hypoxie, l'hypovolémie, l'hypothermie, les perturbations acido-basiques vont aggraver les symptômes, compromettre le traitement spécifique, toutes ces perturbations doivent être corrigées
 - ↳ en cas d'échec du traitement symptomatique de la bradycardie et de l'hypotension artérielle, il est nécessaire d'avoir recours **au protocole antidotique** : on dispose du glucagon et des catécholamines : dopamine, isoprénaline, adrénaline, qu'il va falloir administrer en tenant compte des caractéristiques pharmacologiques du β -bloquant en cause, du tableau clinique, des effets thérapeutiques obtenus.
- le glucagon est efficace surtout sur la fonction inotrope, l'isoprénaline surtout sur la fréquence cardiaque et les troubles de la conduction, l'adrénaline surtout sur le tonus vasculaire

C.2.3.4 Posologie - mode d'emploi

- bolus de 2 à 5 mg en IVD (jusqu'à 10 mg)
délai d'action de 3 mn - action maximale atteinte en 5 mn, persiste pendant 15 à 20 mn
- demi-vie brève => relais par une perfusion continue de 2 à 5 mg /h (dose horaire égale à celle du bolus ayant initialement amélioré la PAS) pendant une durée de 12 à 24 h, fonction de la réponse thérapeutique, de l'état hémodynamique
- **deux problèmes** se posent pour son utilisation :
 - préparation extemporanée car il est présenté en flacon contenant 1 mg de glucagon base sous forme de lyophilisat à diluer dans 1 ml de solvant (eau ppi) (1 boîte contient les 2 flacons nécessaires à la préparation extemporanée)
 - disponibilité car sa conservation se fait à + 4°C

C.2.3.5 Effets indésirables

- nausées, vomissements, tachycardie, réactions allergiques

Annexe 3 - Les intoxications par les médicaments cardiotropes

A. INTRODUCTION

Les intoxications aiguës volontaires par les cardiotropes sont rares. Les molécules, le plus souvent en cause, par ordre de fréquence décroissante sont : les β -bloquants, les digitaliques, les inhibiteurs calciques, les antiarythmiques I. Leur gravité est liée à l'apparition de complications cardiovasculaires sévères mettant en jeu le pronostic vital

Dans tous les cas, elles nécessitent une prise en charge préhospitalière rapide et médicalisée, un traitement symptomatique et une hospitalisation en unité de réanimation

Actuellement, une stratégie thérapeutique spécifique peut être proposée pour les intoxications par β -bloquants et par digitaliques. Notre exposé traitera de la place des antidotes dans le traitement en urgence de ces deux types d'intoxication

B. INTOXICATIONS PAR LES β -BLOQUANTS

Les intoxications par les β -bloquants se caractérisent par leur fréquence croissante, leur gravité potentielle, l'évolution pouvant être rapidement mortelle ; elles doivent bénéficier d'un protocole antidotique dès la phase préhospitalière

B.1 Points essentiels

B.1.1 Mécanisme d'action

- les β -bloquants agissent par antagonisme compétitif, spécifique des catécholamines au niveau des récepteurs β -adrénergiques (récepteurs- β_1 prédominant au niveau du coeur et de l'appareil juxta-glomérulaire et récepteurs β_2 au niveau des muscles lisses)
- la fixation des sympathomimétiques sur les récepteurs β entraîne l'activation de l'adénylcyclase, qui par l'intermédiaire de l'ATP, synthétise l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), messenger intracellulaire de la stimulation β ; l'AMPc active les protéines kinases responsables de la phosphorylation des protéines ; les β -bloquants antagonisent ces récepteurs de façon compétitive

B.1.2 Propriétés pharmacologiques

- ils sont classés en fonction de :
 - leur cardiosélectivité,
 - leur activité sympathomimétique intrinsèque (ASI),
 - leur pouvoir α -bloquant,
 - leur effet stabilisant de membrane
- le chef de file est le propranolol (AVLOCARDYL[®])
- **4 propriétés :**
 - **l'inhibition β -adrénergique :**
propriété principale commune à tous les β -bloquants : c'est l'abolition du tonus sympathique des organes
 - **la cardiosélectivité :**
c'est le blocage préférentiel des récepteurs β_1
propriété dose-dépendante disparaissant en cas d'intoxication
 - **l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)**
effet agoniste partiel de certains β -bloquants lors du blocage des récepteurs entraînant une réduction des effets bradycardisant, vasoconstricteur, bronchoconstricteur
ASI la plus importante = pindolol

- l'activité stabilisante de membrane (ASM) :
la plus importante pour le propranolol
majoration du risque d'incompétence myocardique en cas d'intoxication
- les principales actions pharmacologiques :
 - ♦ cardiovasculaires : actions inotrope, chronotrope, dromotrope, bathmotrope négatives
⇒ conséquences hémodynamiques : diminution du débit cardiaque compensé par une augmentation des résistances périphériques puis chute de la pression artérielle (car diminution des résistances périphériques associée)
⇒ cas particuliers :
 - le labétalol car il a également une propriété alphabloquante d'où une chute rapide de la pression artérielle
 - le sotalol a des propriétés antiarythmiques (III) entraînant des troubles de la conduction
 - sur le système rénine-angiotensine : diminution de la sécrétion de rénine donc de la production d'angiotensine II, d'aldostérone
 - sur les muscles lisses : effet bronchoconstricteur
 - autres effets : respiratoires, neurologiques, métaboliques

B.1.3 Toxicocinétique

- - elle est variable en fonction du type de molécule et du terrain (pathologies hépatique et rénale)
- - il faut retenir l'importance du caractère de liposolubilité de la molécule :
 - ⇒ les molécules liposolubles : propranolol - labétalol - avec rapide et forte résorption digestive (90 %), pic d'absorption rapide (30 à 60 mn), forte fixation protéique, métabolisme hépatique (avec important effet de premier passage hépatique et formation de métabolites actifs avec propranolol - acébutolol), passage à travers la barrière hémato-encéphalique (d'où les effets centraux observés), élimination biliaire ou rénale
 - ⇒ les molécules hydrosolubles : sotalol - avec résorption digestive incomplète, faible fixation protéique, peu ou pas de métabolisme hépatique, élimination rénale

B.1.4 Eléments diagnostiques

B.1.4.1 la dose toxique est mal définie

B.1.4.2 la symptomatologie clinique apparaît précocement, 1 à 6 h après l'ingestion dans 75% des cas

B.1.4.2.1 les signes cardio-vasculaires :

- les plus fréquents, les plus graves
- ils peuvent associer des perturbations hémodynamiques et ECG
- les deux signes les plus fréquemment observés sont une bradycardie et une hypotension artérielle : bradycardie isolée ou hypotension artérielle modérée (sans tachycardie réactionnelle)
- un collapsus cardiogénique peut exister
- le labétalol ayant en plus un effet alpha-bloquant va entraîner un collapsus mixte vasoplégique et cardiogénique
- hypertension artérielle et tachycardie sont observées avec les molécules ayant une activité sympathique intrinsèque (pindolol)
- à l'ECG, peuvent être objectivés : bradycardie sinusale, BAV, troubles de la conduction ventriculaire. Dans l'intoxication au sotalol, la bradycardie est modérée, l'intervalle QT très allongé avec risque de torsades de pointe. Dans l'intoxication au propranolol, l'effet stabilisant de membrane entraîne un élargissement des complexes QRS et un allongement de QT
- la survenue d'une asystole est imprévisible
- **trois formes cliniques peuvent être décrites :**
 - **asymptomatiques** : 30 à 40 % des intoxications

- **intermédiaires** : 40 à 50 % des cas, incluant au moins un des trois signes évocateurs suivants : hypotension artérielle, bradycardie, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
- **sévères** : 10 à 20 % des cas
état de choc, élargissement des QRS, allongement QT : propranolol
asystole et apnée associée

B.1.4.2.2 b) autres signes cliniques :

- respiratoires : une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'apnée (propranolol) ou rarement un bronchospasme (en cas de terrain prédisposé). Ils peuvent précéder les troubles cardiaques et se manifester même en l'absence de troubles de la conscience
- neurologiques : avec les molécules liposolubles : ce sont des troubles de la conscience (obnubilation, coma), des convulsions (propranolol)
- métaboliques : rares, mais à rechercher systématiquement : une hypoglycémie (en particulier chez l'enfant), une hyperkaliémie

B.1.4.3 le dosage toxicologique des β -bloquants n'est pas effectué en routine - sauf celui du propranolol

B.1.5 Facteurs de gravité – évolution

↳ les molécules le plus fréquemment en cause lors des intoxications aiguës sont le propranolol, l'aténolol, le sotalol

↳ la gravité est liée :

B.1.5.1 aux caractéristiques du β -bloquant :

- nature de la molécule, absence de cardiosélectivité (propranolol - sotalol), effet α -bloquant associé (labétalol), forte activité stabilisante de membrane (propranolol - acébutolol)
- sévérité ou particularités des complications : propranolol (collapsus - apnée - convulsions) - sotalol (torsades de pointe)

B.1.5.2 à la dose ingérée

B.1.5.3 à l'association :

- à d'autres cardiotoxiques (inhibiteurs calciques : effets cardiovasculaires +++), à des psychotropes (troubles de la conscience - dépression respiratoire)

B.1.5.4 au terrain avec présence d'antécédents cardiaques

↳ la mortalité reste faible, plus importante en cas de facteurs de gravité associés. Le risque toxique est particulièrement élevé avec le propranolol et le sotalol (70% des décès sont dus au propranolol)

B.1.6 Prise en charge thérapeutique

↳ toute intoxication par β -bloquants justifie une hospitalisation par transport médicalisé, dans un service de réanimation

↳ le traitement symptomatique reste prioritaire : l'hypoxie, l'hypovolémie, l'hypothermie, les perturbations acido-basiques vont aggraver les symptômes, compromettre le traitement spécifique, toutes ces perturbations doivent être corrigées

B.1.6.1 En phase préhospitalière : ANTIDOTE

- devant une intoxication par β -bloquants, le protocole antidotique doit être utilisé dès la phase préhospitalière et associé au traitement symptomatique

- la conduite à tenir est la suivante :

B.1.6.1.1 la mise en place d'une voie veineuse, le monitoring de la pression artérielle, de l'ECG et l'oxymétrie de pouls sont impératifs

B.1.6.1.2 le traitement symptomatique comprend :

↳ oxygénothérapie et mesures de réanimation pour le maintien ou la restauration des fonctions vitales

↳ intubation et ventilation assistée : les indications de l'intubation doivent être larges : état de choc, détresse respiratoire aiguë, troubles de la conscience (coma, convulsions). Elle sera réalisée après administration d'atropine, après sédation (benzodiazépines ou étomidate)

↳ le traitement classique des convulsions et du bronchospasme

↳ le traitement des troubles cardiovasculaires : pour rétablir une fréquence cardiaque > 60 bpm, une PAS > 100 mmHg (tenir compte de l'âge du patient et de ses ATCD)

- pour la bradycardie : le premier traitement est l'administration de 0,5 mg d'atropine IVD (⇒ aucun effet : test diagnostique)
- pour l'hypotension artérielle : le remplissage vasculaire avec des solutés macromoléculaires doit être modéré 500 à 1000 ml afin d'éviter toute surcharge pulmonaire
 - ↳ en cas d'échec de ce traitement symptomatique de la bradycardie et de l'hypotension artérielle, il est nécessaire d'avoir recours au protocole antidotique : on dispose du glucagon, de dopamine ou dobutamine, d'isoprénaline, d'adrénaline qu'il va falloir administrer en tenant compte des caractéristiques pharmacologiques du β-bloquant en cause, du tableau clinique, des effets thérapeutiques obtenus ; le glucagon est efficace surtout sur la fonction inotrope, l'isoprénaline surtout sur la fréquence cardiaque et les troubles de la conduction, l'adrénaline surtout sur le tonus vasculaire
- le traitement du bloc intraventriculaire à QRS larges relève de l'administration de sels de sodium

B.1.6.1.3 dobutamine ou dopamine :

○ à fortes doses en cas d'hypotension ou collapsus; si réponse partielle ou nulle, il faut recourir au glucagon

B.1.6.1.4 le glucagon :

mécanisme d'action :

○ il agit sur des récepteurs différents de ceux responsables des effets des catécholamines, par activation d'une adénylcyclase membranaire différente de celle associée aux récepteurs β. Au niveau du myocarde, il favorise la pénétration intracellulaire du calcium et augmente la concentration intracellulaire d'AMP cyclique; il régénère l'inotropisme cardiaque ; l'effet inotrope positif ne dépend pas de la présence des catécholamines et n'est pas modifié par le blocage des récepteurs β;

il a un effet chronotrope positif qui lui, est réduit par le blocage des récepteurs β; il n'a pas d'effet sur l'excitabilité cardiaque, il augmente l'index cardiaque, la pression artérielle, la contractilité myocardique, il diminue légèrement les résistances périphériques

○ il est constamment efficace sur la pression artérielle

posologie - mode d'emploi :

○ il s'administre en bolus de 2 à 5 mg en IVD (jusqu'à 10 mg) le délai d'action est de 3 mn, l'action maximale est atteinte en 5 mn et persiste pendant 15 à 20 mn

○ la demi-vie étant brève, le relais est pris par une perfusion continue de 2 à 5 mg /h (dose horaire égale à celle du bolus ayant initialement amélioré la pression artérielle) pendant une durée de 12 à 24 h, fonction de la réponse thérapeutique, de l'état hémodynamique

effets indésirables à type de nausées, vomissements, hyperglycémie, tachycardie, réactions allergiques

↳ deux problèmes se posent pour son utilisation : celui de sa préparation extemporanée car il est présenté en flacon contenant 1 mg de glucagon base sous forme de lyophilisat à diluer dans 1 ml de solvant (eau ppi) et celui de sa disponibilité car sa conservation se fait à + 4°C.

B.1.6.1.5 l'isoprénaline : Isuprel®

○ elle devra être administrée d'emblée, en première intention dans deux circonstances : devant une bradycardie isolée sans hypotension artérielle (cas de l'intoxication par le sotalol), et en cas de non disponibilité de glucagon

○ elle peut être utilisée en seconde intention, en association avec le glucagon, devant un collapsus, à la posologie de 1 à 5 mg/h (voire jusqu'à 20 mg/h), l'effet vasodilatateur pouvant nécessiter l'adjonction d'un vasoconstricteur

B.1.6.1.6 L'adrénaline

- elle doit être utilisée en première intention en cas d'intoxication par un β -bloquant avec effet α -bloquant : cas du labétalol
- elle sera utilisée en troisième intention si l'association glucagon - isoprénaline s'avère d'efficacité insuffisante, à la posologie de 0,5 mg/h (\Rightarrow 10 à 15 mg /h)

B.1.6.2 En phase hospitalière :

↳ **le traitement évacuateur** : lavage gastrique dans les deux heures suivant l'ingestion, après contrôle de l'état hémodynamique ; sa réalisation est justifiée compte tenu du pronostic ; il est suivi de l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte)

↳ **le traitement symptomatique** doit être poursuivi avec instauration d'autres thérapeutiques, après appréciation de l'état hémodynamique du patient; une sonde de Swan-Ganz est nécessaire pour la surveillance et l'adaptation du traitement; en cas de trouble avancé de la conduction auriculo-ventriculaire ou de bradycardie réfractaire aux thérapeutiques citées, il faut associer un EES

C. III - INTOXICATIONS PAR LES DIGITALIQUES

L'intoxication digitalique est très rare, caractérisée par sa gravité due à des complications cardiaques sévères et par sa mortalité élevée

Actuellement, elle peut bénéficier d'un traitement spécifique par anticorps antidigitaliques administrés précocement lors de phase hospitalière : ce traitement a complètement modifié le pronostic de cette intoxication et abaissé sa mortalité

C.1 Points essentiels

Les deux produits de référence sont la Digoxine (Digoxine[®]) et la Digitoxine (Digitaline[®])

C.1.1 Mécanisme d'action et actions pharmacologiques

- les digitaliques entraînent une inhibition de la Na^+/K^+ adénosine triphosphatase membranaire
- au niveau cardiaque, ils ont des effets inotrope, bathmotrope positifs et chronotrope, dromotrope négatifs
- ils agissent également sur les vaisseaux, les reins et le système nerveux central

C.1.2 Toxicocinétique

- la digoxine et la digitoxine ont un métabolisme et une pharmacocinétique différents: demi-vie de 36 h pour la digoxine et de 5 à 7 j pour la digitoxine, ce qui va imposer une adaptation de certains protocoles thérapeutiques et de la durée de la surveillance du patient intoxiqué

C.1.3 Eléments diagnostiques

C.1.3.1 la dose toxique est de 2 à 5 mg chez l'adulte pour la digoxine

C.1.3.2 la symptomatologie clinique associée :

- *des signes neurosensoriels* : ils apparaissent vers la 3^{ème} heure, à type de confusion mentale, céphalées, vertiges, obnubilation ou somnolence, agitation ; les troubles visuels sont retardés, à type de vision floue, dyschromatopsie, photophobie, et diminution de l'acuité visuelle
- *des signes digestifs* : nausées, vomissements (dans 80 % des cas), douleurs abdominales et diarrhée (plus rarement)
- *des signes cardio-vasculaires* : plus tardifs, vers la 6^{ème} heure, la pression artérielle est conservée, la bradycardie sinusale est habituelle. A l'ECG sont observés: un aplatissement de l'onde T qui devient isoélectrique et peut s'inverser, un sous-décalage de ST, la formation d'une cupule, le raccourcissement de l'intervalle QT, l'allongement de PR. Les troubles de l'automatisme et de la conduction auriculo-ventriculaire qui favorisent la survenue de troubles du rythme ventriculaire, imposent des mesures thérapeutiques urgentes

C.1.3.3 les dosages toxicologiques :

- intérêt diagnostique du dosage sanguin
 - digoxinémie : taux toxique > à 2 ng/ml
 - digitoxinémie : taux toxique > à 25 ng/ml

C.1.3.4 le bilan biologique :

- hyperkaliémie (critère diagnostique et pronostique)- anomalies du sodium et perturbations de la fonction rénale

C.1.4 Facteurs pronostiques péjoratifs

- ils permettent de définir les patients à haut risque vital : âge > 55 ans, sexe masculin, antécédents cardiaques, kaliémie initiale > 5 mmol/l, bradycardie < 50 bpm ou présence d'un BAV
- ils sont facilement repérables en urgence

C.1.5 Evolution

- suivant les auteurs, la mortalité varie de 15 à 25 % ; les causes du décès sont la fibrillation ventriculaire (65 % des cas), l'asystolie (25%) et le choc cardiogénique (10%).

C.2 Prise en charge thérapeutique

- toute intoxication par digitalique justifie un transport médicalisé et une hospitalisation dans un service de réanimation
- le traitement conventionnel et l'immunothérapie spécifique représentent les deux aspects complémentaires du traitement de l'intoxication digitalique

C.2.1 Le traitement conventionnel comprend :

C.2.1.1 le traitement évacuateur : le lavage gastrique doit être précoce (avant la 2ème heure)

Il est réalisé en l'absence de toute arythmie, après injection d'atropine; il doit être suivi de l'administration de charbon activé: 50 g chez l'adulte - 1g/kg chez l'enfant ; traitement à renouveler toutes les 6 heures en fonction de la cinétique de la molécule

C.2.1.2 le traitement symptomatique inclut la correction :

- des troubles hydroélectrolytiques, en particulier l'hypokaliémie préexistante
- des complications cardiaques: c'est le traitement classique en utilisant les antiarythmiques et l'entraînement électrosystolique. En cas de bradycardie, l'atropine est utilisée à la dose de 0,5 à 1 mg en intraveineux. Les antiarythmiques tels que la lidocaïne, la diphénylhydantoïne ont des effets limités, d'autres sont d'emploi très controversé ; l'entraînement électrosystolique peut être utilisé devant une bradycardie rebelle à l'atropine, un BAV du 2° ou 3°. A l'heure actuelle, devant l'efficacité limitée de toutes ces thérapeutiques, on est amené à conseiller en première intention le traitement spécifique

C.2.2 Le traitement spécifique

C'est l'administration de l'antidote : Digidot® ou Digitalis® dont les indications sont actuellement bien précisées. Ce sont des fragments Fab d'anticorps spécifiques anti-digitaliques

C.2.2.1 Mécanisme d'action

- après administration intraveineuse, chaque fragment Fab se fixe à une molécule circulante de digitalique et forme un complexe Fab-digitalique inactif

C.2.2.2 Indications

Elles sont de deux types :

C.2.2.2.1 le traitement curatif : ou neutralisation curative

- ↳ devant l'existence de complications entraînant un risque vital immédiat
 - troubles du rythme ventriculaire : TV, FV
 - bradycardie sinusale < 40 bpm, réfractaire à 1 mg atropine IVD
 - hyperK > 5 mmol/l

- choc cardiogénique
- infarctus mésentérique

↪ une dose équimolaire de Fab doit être administrée en urgence

C.2.2.2.2 le traitement prophylactique : ou neutralisation prophylactique

↪ devant l'existence des facteurs de gravité

↪ une dose semi-équimolaire de Fab est administrée (dose semi-équimolaire = 50 % de la dose équimolaire)

C.2.2.3 Posologie - Mode d'administration

- un flacon de Digitalis® ou Digidot® contient 80 mg de Fab et neutralise 1 mg de digoxine ou digitoxine.
- la posologie, c'est à dire le nombre de flacons à administrer, se calcule à partir de la quantité totale (Q) de digitalique présente dans l'organisme ; celle-ci peut se calculer de deux façons :
 - soit à partir de la dose supposée ingérée en la multipliant par le coefficient de biodisponibilité du digitalique : $Q \text{ (mg)} = \text{DSI (mg)} \times 60 \%$ pour la digoxine (ou 100% pour la digitoxine)
 - soit à partir de la concentration plasmatique en digitalique (C)

$$Q \text{ (mg)} = C \text{ (ng/ml)} \times Vd \times Pds \times 10^{-3}$$

Pds = poids du patient

Vd = volume de distribution de la digoxine : 5,6 l/kg

Vd = volume de distribution de la digitoxine : 0,56 l/kg

↪ nombre de flacons = Q si traitement curatif
= Q/2 si traitement prophylactique

cette dose peut être renouvelable en cas d'échec du premier traitement

- après dilution dans 250 ml de sérum physiologique, les AC sont administrés en perfusion de 15 à 30 mn suivant l'urgence du traitement

C.2.2.4 Efficacité du traitement spécifique

- les effets sont très rapides
- l'efficacité s'évalue sur des critères cliniques, ECG, biologiques : les vomissements sont les premiers signes à disparaître (dans les 30 mn), les troubles de l'automatisme et de la conduction, l'hyperkaliémie se corrigent en 1 à 4 h

C.2.2.5 Elimination du complexe Fab-digitalique :

- la demi-vie est de 10 à 20 h si la fonction rénale est normale, donc plus courte que celle de la digoxine (39 h) et de la digitoxine (161 h)

C.2.2.6 Effets indésirables

- ils sont très rares ; ce sont essentiellement des réactions d'hypersensibilité et une hypokaliémie à la 4^{ème} heure

C.2.2.7 Disponibilité et coût

- les anticorps spécifiques (Digidot®), de coût très élevé, ne sont pas facilement disponibles, puisqu'ils ne peuvent être délivrés que dans certaines pharmacies hospitalières. Pour la région Midi-Pyrénées, c'est le Centre Antipoison de Toulouse qui délivre cet antidote

C.3 Lors d'une intoxication par digitalique, il est important de rappeler :

- qu'en phase préhospitalière, le patient ne peut bénéficier que d'un traitement symptomatique, après mise en place d'une voie veineuse, monitoring de la pression artérielle, de l'ECG et oxymétrie de pouls
- qu'en phase hospitalière, sont réalisés les bilans biologiques, le dosage toxicologique, l'évacuation digestive, la correction des troubles hydroélectrolytiques et le traitement spécifique

D. BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages de référence :

Chantal Bismuth, Frédéric Baud, Françoise Conso, Sylvain Dally, Jean-Pierre Fréjaville, Robert Garnier, Albert Jaeger
TOXICOLOGIE CLINIQUE

5^{ème} édition – 2000

Médecine-Sciences, Flammarion, Paris.

Collège National des Enseignants de Réanimation Médicale

Réanimation et Urgences

Abrégé Masson, Paris 2002

Articles

1. Cariou A., Taboulet P.
Réanimation des intoxications par β -bloquants.
in Réanimation des intoxications aiguës, F. Baud Collection d'Anesthésiologie et de Réanimation
Ed. Masson, 1995, 131-139
2. 2 - Beta-blocking agents.
in Poisindex - 1974-2003 - Micromedex, Inc. Volume 117 - Date exp. 31/09/03
3 - Barry A., Berkowitz PhD, Bertram G. Katzung.
in Pharmacologie fondamentale et clinique, Lagier G., 7^{ème} éd Piccin., 1998, 205-223
3. 4- Danel V.
Le glucagon.
in Les antidotes, F. Baud, P. Barriot, B. Riou, Ed. Masson, 1992, 139-148
4. 5- Cheymol G., Jaillon P.
Les hétérosides cardiotoniques.
in Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. ESF, 2^{ème} éd., 1988, 358-387
Giroud JP., Mathé G., Meyniel G.
5. 6- Cardiac glycosides.
in Poisindex - 1974-2003 - Micromedex, Inc. Volume 117 Date exp. 31/09/03
6. 7- Moritz F., Droy JM.
Intoxication digitalique.
in Les intoxications aiguës, V. Danel, P. Barriot. Anesthésie Réanimation d'Aujourd'hui
Arnette, 1993, 389- 405
7. 8- Taboulet P.
Conduite à tenir et place des anticorps spécifiques devant une intoxication digitalique.
in Réanimation des intoxications aiguës, F. Baud. Collection d'Anesthésiologie et Réanimation Ed. Masson, 1995, 150-157
8. 9- Jaeger A., Vale JA.
Intoxications aiguës
Réanimation - SRLF - Elsevier – 1999