

# Principes thérapeutiques et bonne pratique des antidotes

Bruno Mégarbane

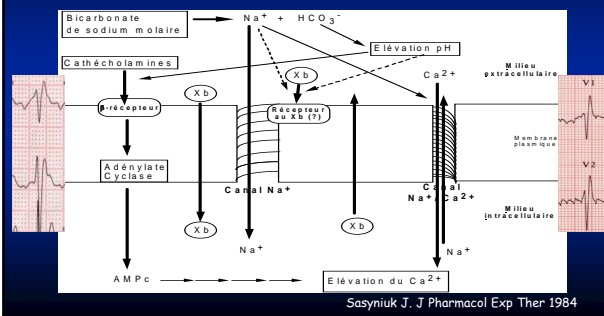
Réanimation Médicale et Toxicologique  
Hôpital Lariboisière  
INSERM U705, CNRS UMR 7157 - Université Paris 7

## Les traitements symptomatiques (1)

- ❖ **Intubation et ventilation assistée :**
  - Coma
  - Convulsions
  - Collapsus
  - Détresse respiratoire
- ❖ **Remplissage vasculaire :** 1 000 ml de cristalloïde ou colloïde
- ❖ **Alcalinisation :** Bicarbonate molaire : 250 ml avec 2 g de KCl si Collapsus + QRS  $\geq$  0,12 s à renouveler 3 fois/j si nécessaire
- ❖ **Catécholamines :**
  - Adrénaline : débiter par 1 mg/h
  - Mais aussi: noradrénaline, dobutamine, dopamine

## Indication des sels molaire de sodium

Pas d'études contrôlées randomisées  
Schéma: Bicarbonates 84% 250 ml + KCl 2g <750 ml, pH 7,45-7,55



## Les traitements symptomatiques (2)

Ils corrigent les défaillances vitales mais sont sans effet sur la durée de l'intoxication.

➔ Un traitement symptomatique bien conduit est souvent suffisant.

A l'origine de l'amélioration du pronostic des intoxications aiguës par psychotropes et cardiotoxiques.

### Traitement pharmacologique (mécanistique) des intoxications.

- Moins invasif
- Plus grande facilité de mise en œuvre
- Mais plus facile n'est pas synonyme de plus simple

## La décontamination intestinale

**Principe:** diminution de l'absorption des toxiques.

**Indication:** 2heures après ingestion d'une dose toxique d'un produit

- Passé ce délai, son efficacité n'est pas connue.
- Pas de preuve que son administration améliore le pronostic (études volontaire sain).
- Dose toxique à déterminer en comparant DSI et DMR

**Contre-indication:** Trouble de conscience - caustique, moussant, pétrolier

**Préférer Charbon activé**

sauf toxique non adsorbé: alcools, fer, métaux lourds, ions (lithium)

- Dose: 25-50 g chez adulte - 1 g/kg sans dépasser 5g chez l'enfant
- jamais urgent - discuté en pré-hospitalier

Conférence de consensus de l'AACT - EAPCCT, J Toxicol Clin Toxicol 1997

## Place du traitement épurateur:

- **Charbon activé à doses répétées de charbon:** Formes LP  
Intoxications au phénobarbital, carbamazépine, théophylline, digitoxine, quinine, dapson
- **Alcalinisation des urines:**  
Intoxications à l'aspirine, phénobarbital, méthotrexate
- **Hémodialyse:**  
Intérêt limité car
  - Liaison protéique élevée
  - Volume de distribution élevé
  - Liposolubilité
  - Clearance endogène élevée
 À discuter: intoxications au Li, méthanol, éthylène glycol, aspirine
- **Autres (HF, HDF, HP charbon, MARS, EXT):**  
Pas d'intérêt démontré

## Définition d'un antidote

### Définition très générale:

Les antidotes sont des substances capables de contrecarrer l'effet des substances toxiques. *OMS*

### Définition plus précise:

L'antidote est un médicament dont l'action spécifique a pu être établie chez l'animal et chez l'homme, capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs ou de cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication. *F. Baud, Les Antidotes, Masson 1992*



- = Médicament (Bien souvent orphelin)
- = Améliore le pronostic d'une intoxication (vital ou fonctionnel)

## Antidotes

d'action toxicocinétique

d'action toxicodynamique

modifie l'évolution de l'intoxication

sans effet sur la durée de l'intoxication

sans effet sur la gravité du moment

modifie la gravité du moment

## Classification des antidotes :

### Traitements toxicocinétiques

- 1 - Diminution de la biodisponibilité du toxique.
- 2 - Redistribution cellulaire du toxique dans l'organisme.
- 3 - Promotion de l'élimination du toxique sous forme inchangée.
- 4 - Ralentissement d'un métabolisme activateur.
- 5 - Accélération d'un métabolisme inactivateur.

### Traitements toxicodynamiques

- 6 - Déplacement du toxique de son récepteur.
- 7 - Court-circuit de la liaison toxique-récepteur.
- 8 - Correction des effets périphériques du toxique.

## Le flumazénil

- Le flumazénil est indiqué dans les intoxications isolées aux benzodiazépines et molécules apparentées avec présence d'un coma nécessitant une assistance ventilatoire.
- Le flumazénil ne doit pas être administré en routine chez les patients en coma d'étiologie indéterminée ou chez les patients pour lesquels une intoxication par plusieurs substances ne peut être exclue.
- L'administration de flumazénil doit être titrée et effectuée sous surveillance clinique.
- Il n'existe aucune étude validant l'administration de flumazénil en perfusion continue. Cette pratique impose une surveillance prolongée au moins dans une unité de surveillance continue.

Conférence d'Experts SRLF 2006

## La naloxone

- La naloxone est indiquée dans les intoxications par morphiniques agonistes  $\mu$  préférentiels, agonistes partiels et agonistes-antagonistes.
- La naloxone est inefficace sur la buprénorphine.
- La naloxone peut être prescrite en cas de coma opiacé ou de troubles de conscience d'étiologie inconnue avec bradypnée et myosis bilatéral.
- Une perfusion continue est recommandée à la suite du bolus initial s'il existe un risque de remorphinisation secondaire, en cas d'intoxication avec un morphinique à durée d'action prolongée (méthadone) ou d'héroïne à doses massives.

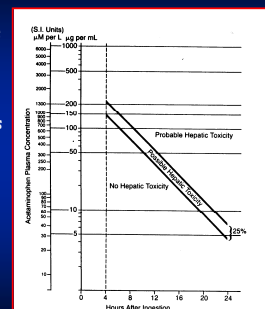
Conférence d'Experts SRLF 2006

## La N-acétylcystéine

- La N-acétylcystéine est indiquée au cours des intoxications graves au paracétamol ( $DSI \geq 125$  mg/kg), confirmées par le dosage de paracétamol interprété sur le nomogramme de Rumack et Matthew (zones de toxicité possible ou probable).
- L'effet protecteur est maximal si administré < 10h après l'ingestion.

### Domaine de validité

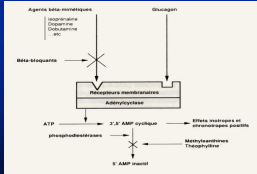
- Ingestion d'une dose unique
- Heure d'ingestion connue
- Prélèvement > 4h post ingestion
- Méthode de dosage spécifique



Conférence d'Experts SRLF 2006

## Place des antidotes

### Glucagon pour les bêta-bloquants:



Suspicion d'intoxication par b-bloquant  
(FC < 60 /min et/ou PAS < 100 mmHg)

Atropine 0.5 mg IV bolus  
(si FC < 60 /min)  
Remplissage 500 - 1000 ml  
(si PAS < 100 mmHg)

Échec des traitements symptomatiques

Dobutamine 5 - 20 µg/kg/min  
Isoprénaline 1 - 5 mg/h (Sotalol)

Glucagon 5-10 mg IV bolus  
2-5 mg/h perfusion continue

Adrénaline 0.5 - 10 mg/h ?

EES  
Traitements d'exception (assistance)

## Place des antidotes pour les inhibiteurs calciques

- Sels de calcium (chlorure ou gluconate): 1 g IV bolus /15-20 min pour un total de 4 doses suivi par 20-50 mg/kg/h
- Insuline euglycémique: 1 UI/kg IV bolus suivi par 0,5 UI /kg/h [0,1 - 10] + glucose adéquat

Yuan TH. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999  
Boyer EW. *N Engl J Med* 2001

### Mécanismes :

- Blocage insulino-sécrétion pancréatique
- Résistance systémique à l'insuline
- Réduction la captation des acides gras
- Dysfonctionnement de l'oxydation des lactates

Kline JA. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997  
Yuan TH. *Cardiovasc Res* 1997

## Indication des Fab anti-digoxine au cours des intoxications par digitaliques:

### • Complications menaçant le pronostic vital immédiat

- Les arythmies ventriculaires: TV ou FV
- La bradycardie sévère ( $\leq 40$  /min) réfractaire à l'atropine
- Le choc cardiogénique, l'asystole
- L'hyperkaliémie > 5 mmol/l
- L'infarctus mésentérique

=> Fab en dose curative (molaire)

### • Présence de facteurs pronostiques péjoratifs

- Age > 55 ans
- Sexe masculin
- Cardiopathie préexistante
- Bradycardie (40-60 /min) réfractaire à l'atropine
- BAV quelque soit son degré
- Kaliémie > 4,5 mmol/l

=> Fab à dose prophylactique (demi-molaire):

## Intoxication à la nivaquine

	DSI	PAS	d QRS
Grave	$\geq 4$ g	ou < 100 mmHg	ou > 0,10 s
Intermédiaire	$2 \leq$ DSI < 4 g	et $\geq 100$ mmHg	et $\leq 0,10$ s
Bénigne	< 2 g	et $\geq 100$ mmHg	et $\leq 0,10$ s

Clemessy JL, et al. *Crit Care Med* 1996, 24: 1189-95

- Remplissage
- Adrénaline 0,25 µg/kg/min à augmenter par paliers de 0,25 µg/kg/min pour PAS  $\geq 100$  mmHg
- Intubation et ventilation mécanique
- Diazépam 2mg/kg en 30 min puis 2-4 mg/kg/24h

Riou B. *N Engl J Med* 1988

## Décès des intoxications malgré les traitements optimaux ...

Toxique	N	Mortalité
Chloroquine	63	27%
Antidépresseurs	40	28%
bêta-bloquants	23	22%
Flécaïne	8	50%
Cocaïne	3	33%
Total	137	28%

Mégarbane B. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003

- Mode de décès:
- Fibrillation ventriculaire
  - Asystole
  - Choc réfractaire
  - Anoxie cérébrale
  - Complications de réanimation

## Critères prédictifs du décès des intoxications avec effet stabilisant de membrane malgré un traitement médical conventionnel bien conduit

- A - Arrêt cardiaque persistant à l'admission.
- B1 - État de choc réfractaire: PAS  $\leq 90$  mmHg malgré: remplissage  $\leq 1000$  mL + bicarbonates M  $\geq 375$  mL + adrénaline  $\geq 3$  mg/h (glucagon  $\geq 5$  mg/h pour  $\beta$ )
- C1 - Défaillance respiratoire: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 150$  mmHg en VC + sédaté
- C2 - Défaillance rénale: diurèse  $\leq 20$  mL/h ou créatinine  $\geq 120$  µM (H) ou 90 µM (F)
- D - Choc cardiogénique: échocardiographie (FRS < 30%) ou KT (IC  $\leq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup> et PAPO  $\geq 18$  mm Hg).

A ou B + C1 + D ou B + C2 + D

### Assistance circulatoire en réanimation médicale

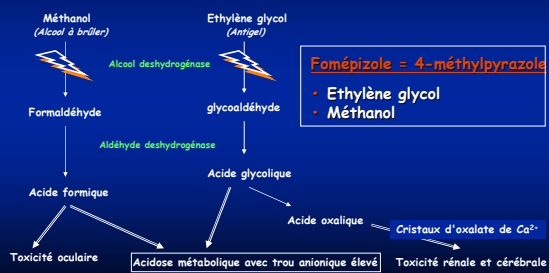


### Cannulation fémorale pour assistance circulatoire



Babatasi G et al. Arch Mal Coeur Vx 2001

### Intoxications par les alcools toxiques



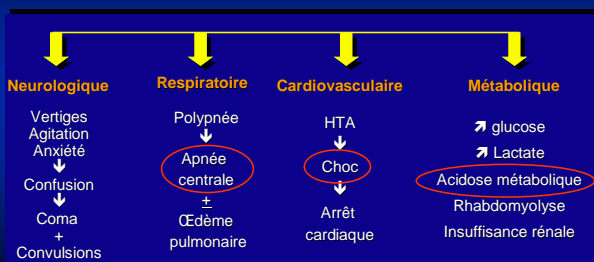
### Traitement par fomepizole (4-méthylpyrazole)

**Principe:** Inhibition compétitive de l'alcool deshydrogénase

Demi vie	Méthanol	Ethylène glycol
Sans antidote	30 heures	3 heures
Avec antidote	46 heures	16 heures

- **Indications:** acidose métabolique non expliquée par l'élévation des lactates
- **Facilité d'emploi:** pas les EI neurologique de l'éthanol  
surveillance des concentrations plasmatiques inutile
- **Tolérance:** excellente
- **Posologie:** 15 mg/kg en dose de charge puis 10 mg/kg/12h
- **Durée:** fonction de la cinétique plasmatique

### Intoxications par le cyanure (dont inhalation de fumées d'incendie)



### Comparaison des 2 principales antidotes du CN:

EDTA (Kelocyanor®)	Hydroxocobalamine (Cyanokit®)
<b>Efficace</b>	<b>Efficace</b>
<b>Tolérance médiocre :</b>	<b>Tolérance bonne :</b>
Hypo- et hypertension Tachycardie Nausées / vomissements Diarrhée Réactions anaphylactoides	Réactions allergiques rares Coloration rouge du patient et des urines
Effets d'autant plus sévères que le patient n'est pas intoxiqué ...	Dose : 5 g renouvelable

## Quelques principes pour l'utilisation clinique des antidotes

- 1- L'indication d'un antidote ne peut s'envisager qu'après le traitement des défaillances vitales.
- 2- L'antidote peut être utile en urgence, pour aide au diagnostic devant un coma ou levée d'une dépression respiratoire (naloxone, flumazénil).
- 3- L'antidote est indispensable dans les premières heures d'évolution d'une intoxication potentiellement grave par un toxique lésionnel (paracétamol).
- 4- En améliorant le pronostic fonctionnel d'une intoxication, on peut optimiser une thérapeutique symptomatique déjà éprouvée.
- 5- Il faut prendre en compte les éventuels effets secondaires propres de l'antidote ou liés au démasquage d'un effet protecteur.

## La prise en charge psychiatrique

- Tout patient hospitalisé en réanimation pour une ingestion médicamenteuse volontaire doit être évalué par un psychiatre.
- Une agitation ou une anxiété doivent être prises en charge (anxiolyse, sédation, voire contention) dans l'attente de l'évaluation psychiatrique.
- En cas de demande de sortie contre avis médical, il est recommandé de contacter la famille et/ou l'entourage (personnes de confiance) et de consigner toute action dans le dossier médical, dans l'attente d'un avis psychiatrique.
- Si l'indication d'une hospitalisation est posée et si le patient refuse, une hospitalisation sous contrainte (loi n°90-527 du 27 juin 1990) doit être mise en place (HDT ou exceptionnellement HO).

Conférence d'Experts SRLF 2006

## Conclusions

- La prise en charge des intoxications relève de l'urgence et est principalement basée sur les traitements symptomatiques et les antidotes.
- Connaissance de mécanismes d'action des toxiques    choix des antidotes
- Mécanisme d'action des antidotes sont multiples
- Avantages:    Simplification  
                  Diminution du caractère invasif    ] de la prise en charge
- Connaître:    Efficacité  
                  Effets secondaires  
                  Coût