

Les intoxications aiguës accidentelles ou volontaires représentent une charge de travail importante pour la santé publique. On peut distinguer quelques grandes tendances actuelles dans la prise en charge des intoxiqués:

- L'importance sans cesse réaffirmée d'un traitement symptomatique précoce,
- Un certain renouveau dans l'utilisation des antidotes et une réévaluation de l'efficacité des méthodes d'épuration, digestive en particulier.

Ainsi, le traitement des intoxications fait appel à quatre types de mesures :

Le Traitement symptomatique

Dans la majorité des cas, il représente l'essentiel du traitement, tout particulièrement pour les toxiques fonctionnels.

Le Traitement évacuateur

Dont le but est de retirer le toxique au niveau de sa voie d'entrée, digestive, pulmonaire ou cutanéomuqueuse

Le Traitement épurateur

Dont l'objectif est l'élimination du toxique. (hémodialyse, diurèse osmotique, exsanguino-transfusion).

Le Traitement spécifique (antidote)

Est le plus satisfaisant sur le plan physiopathologique.

Sommaire

- 1 Traitement symptomatique
  - 1.1 1. Manifestations neurologiques
  - 1.2 2. Insuffisance circulatoire aiguë :
  - 1.3 3. Choc anaphylactique :
  - 1.4 4. Hémorragie digestive :
  - 1.5 5. Trouble métabolique :
- 2 Traitement évacuateur
  - 2.1 1. Evacuation digestive :
  - 2.2 2. Décontamination cutanéomuqueuse
  - 2.3 3. Evacuation pulmonaire :
- 3 Traitement épurateur
  - 3.1 1. Épuration rénale :
  - 3.2 2. Épuration Extra Rénale
- 4 LE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE
  - 4.1 A. Modes d'action des antidotes :
    - 4.1.1 1. Modification de la toxicocinétique:
    - 4.1.2 2. Modification de la toxicodynamie:
    - 4.1.3 3. Traitement «spécifique» des effets du toxique:
  - 4.2 B. Indications des antidotes :
  - 4.3 C. Etude détaillée des antidotes :
    - 4.3.1 1. Antidotes modifiant la toxicocinétique
    - 4.3.2 2. Antidotes modifiant la toxicodynamie
    - 4.3.3 3. Traitement spécifique des effets du toxique
    - 4.3.4 4. Autres antidotes
- 5 CONCLUSION

## Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique vise à corriger les troubles provoqués par un toxique et à maintenir les fonctions vitales. Il fait appel à des techniques et à des médicaments non spécifiques du point de vue toxicologique. Il peut parfois être complété par l'administration d'antidotes spécifiques.

Une fois l'état du patient stabilisé, l'identification du toxique en cause commence par l'anamnèse et l'analyse des

prélèvements biologique au laboratoire de toxicologie, ce qui permettra éventuellement de prendre des mesures prophylactiques plus spécifiques.

## 1. Manifestations neurologiques

### 1.1. Coma :

Ventilation assisté :

S'il existe une hypoxémie par hypersécrétion bronchique au par hypoventilation.

Ou si l'intoxiqué est convulsé.

Electroencéphalogramme (EEG).

### 1.2. Convulsion :

Intubation endotrachéale.

Utilisation d'anti-convulsivants (Valium, Rivotril).

### 1.3. L'hypoxie :

Une oxygénothérapie.

Ventilation artificielle par intubation trachéale

(oxygénothérapie, élimination du toxique)

Bronchodilatateurs doivent être administrés.

## 2. Insuffisance circulatoire aiguë :

Très fréquente, les toxiques en cause sont :

Colchicine, Phosphore causent n choc hypovolémique (perte digestive, exsudation plasmatique ; hémolyse et hémorragies): on procède à une administration de sang, de plasma, d'eau, d'électrolytes.

Cardiotoniques, Antidépresseurs tricycliques: causent une insuffisance cardiaque et des troubles de la conduction intraventriculaire (ATC) qui sont traités par le lactate de sodium. Cependant l'hyperexcitabilité digitalique est traitée par le diphényl hydantoïne. Les troubles de l'hyper excitabilité dus aux solvants sont traités par les Bêta-bloquants.

### 3. Choc anaphylactique :

Le choc anaphylactique est dû principalement à certains médicaments tels que la Pénicilline, Aspirine, Iodure. On essaye dans ce cas de : maintenir une ventilation correcte, avec une injection strictement IV de dopamine ou sous cutané d'adrénaline associé à des corticostéroïdes.

### 4. Hémorragie digestive :

Elle est due principalement aux acides et aux bases fortes, aux salicylés, au paraquat. On procède à :

- Radiographie d'urgence de l'abdomen.
- Fibroscopie et un lavage évacuateur avec précaution.
- Perfusion de plaquettes si thrombopénie ,
- Administration de pansements gastriques.

S'il existe un ulcère aiguë ou une abrasion gastrique la prolongation de l'hémorragie impose l'intervention chirurgicale.

### 5. Trouble métabolique :

#### 5.1 Acidose métabolique :

Causes : Salicylés, l'éthylène glycol, l'isoniazide et méthanol.

Conduite à tenir: Perfusions bicarbonatées (bicarbonate de sodium).

#### 5.2 Hypoglycémie :

Perfusions glucosées hypertoniques

Ex intoxication par l'Ethanol.

# Traitement évacuateur

## 1. Evacuation digestive :

L'évacuation digestive ne doit pas être systématique. Les traitements évacuateurs sont contre indiqué en cas :

- D'existence de troubles de la conscience et/ou survenue brutale possible de convulsions, de troubles cardiaques, d'une dépression respiratoire, antécédents de chirurgie gastrique, varices œsophagiennes, ulcère gastrique.
- D'ingestion de caustiques, solvants organiques et des produits moussants.

### 1.1. Vomissements provoqués

par moyens mécaniques : Mise en jeu du réflexe nauséeux par attouchement de la luette et du pharynx. (À proscrire chez l'enfant en raison du risque de fausses-routes et de traumatisme psychologique).

par le sirop d'ipéca : Emétisant extrait d'une plante originaire d'Amérique du sud l'ipécacuantha. Inconvénient : effet vomitif est inconstant et parfois tardif (20 à 40 min), ce qui le rend dangereux si des troubles de conscience apparaissent dans ce délai.

L'apomorphine : Très efficace, l'effet apparaît en quelques minutes suivants l'injection sous cutanée. Inconvénient : Elle expose au risque de dépression respiratoire (traitée par l'injection sous cutanée d'une dose identique de naloxone).

### 1.2. Le lavage gastrique :

Indiqué précocement en cas intoxication importante (délai < 4h) mais peut être utile même tardivement pour les toxiques majeurs ralentissant le transit tels que les antidépresseurs tricycliques. Néanmoins le lavage gastrique expose au risque de lésions traumatiques digestives et des convulsions. Chez le malade comateux il faut protéger les voies aériennes.

## 2. Décontamination cutanéomuqueuse

### 2.a. Projection cutanée

Causes : Acides et bases forts.

Déshabiller rapidement et complètement la partie atteinte, procéder à un rinçage immédiat et prolongé à l'eau tiède courante (30 minutes à 2 heures).

Après rinçage, les brûlures chimiques se traitent de la même manière que les brûlures thermiques.

#### 2.b. Projection oculaire :

Rinçage à l'eau ou au sérum physiologique (pendant 10 min).

Il peut être précédé de l'instillation d'une goutte d'anesthésique local.

Le recours à l'ophtalmologue doit être systématique en cas de projection oculaire de base ou d'acide forts. Prenez soins à ne jamais tenter de neutraliser.

### 3. Evacuation pulmonaire :

Valable pour les gaz et les substances volatiles qui sont facilement condensées à la sortie de l'appareil de ventilation artificielle.

## Traitement épurateur

### 1. Épuration rénale :

Elle se fait par :

- La diurèse forcée, osmotique, alcalinisante ou acidifiante.
- La diurèse osmotique a pour but de favoriser l'élimination urinaire physiologique du toxique en augmentant le volume et le débit urinaire.
- Elle peut être neutre sans modification de pH urinaire ou pour quelques rares molécules, associée à une alcalinisation (acides faibles).
- Elle est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, OAP, HTA.

#### 1.1 Diurèse osmotique neutre :

Elle se fait par perfusion d'une quantité importante de liquide hypertonique avec surveillance de l'ionogramme.

Elle est indiquée surtout en cas d'intoxication par l'alcool, éthylène glycol, pénicilline. Elle est avantageusement remplacée par une réhydratation simple et soigneuse.

1.2 Diurèse forcée : Consiste à perfuser de grande quantité de liquide isotonique avec l'administration d'un diurétique d'action rapide type furosémide.

1.3 Diurèse alcaline : A pour but de favoriser la formation de la forme ionisée des acides faibles qui seront donc peu liposolubles et donc mal réabsorbés après filtration glomérulaire. Indications : les salicylés, les barbituriques.

## 2. Épuration Extra Rénale

Indications: Toxique dialysable, de faible poids moléculaire et fixé de façon réversible sur les protéines plasmatiques, son volume de distribution faible. L'intoxication doit être grave et engage le pronostic vital.

Les malades pour lesquels une diurèse osmotique est contre indiquée sont ceux qui souffrent d'une insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle.

Exemples : Éthylène glycol (métabolite: acide oxalique toxique), le méthanol (métabolite :acide formique dangereux).

2.1 Hémodialyse : Elle consiste à épurer le toxique circulant et à diminuer sa fixation tissulaire. Indications : le Méthanol, l'éthylène glycol, les salicylés, lithium, valproate, théophylline.

2.2 Hémodiadsorption : L'hémodiadsorption sur charbon ou sur résine permet d'éliminer des toxiques de poids moléculaire plus élevé et dont la liaison aux protéines est plus forte. Elle est très peu indiquée: (dans les intoxications sévères à la théophylline).

2.3 Dialyse péritonéale : Exceptionnellement utilisée, Envisagée si l'hémodialyse n'est pas réalisable.

2.4 Exsanguino-transfusion : Remplacement total du sang, obtenu par transfusion massive faite en même temps de la soustraction d'une quantité de sang équivalente. Elle permet de soustraire certains toxiques avant leur fixation tissulaire. Indication: hémolyses toxiques (méthémoglobinémies par l'aniline, chlorate de Na, et de K).

2.5 Le Système MARS :

Le système MARS : la technique d'épuration MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) ; C'est un système d'épuration destiné à suppléer la fonction de détoxification du foie chez le patient en insuffisance hépatique.

En toxicologie, le système MARS a été utilisé chez des patients en attente de transplantation hépatique après intoxication au paracétamol ou à l'amanite phalloïde.

## LE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Le traitement spécifique regroupe les antidotes et les chélateurs ;

Définition : selon l'Organisation Mondiale de la Santé:

« Les antidotes sont des substances capables de contrecarrer l'effet des substances toxiques ».

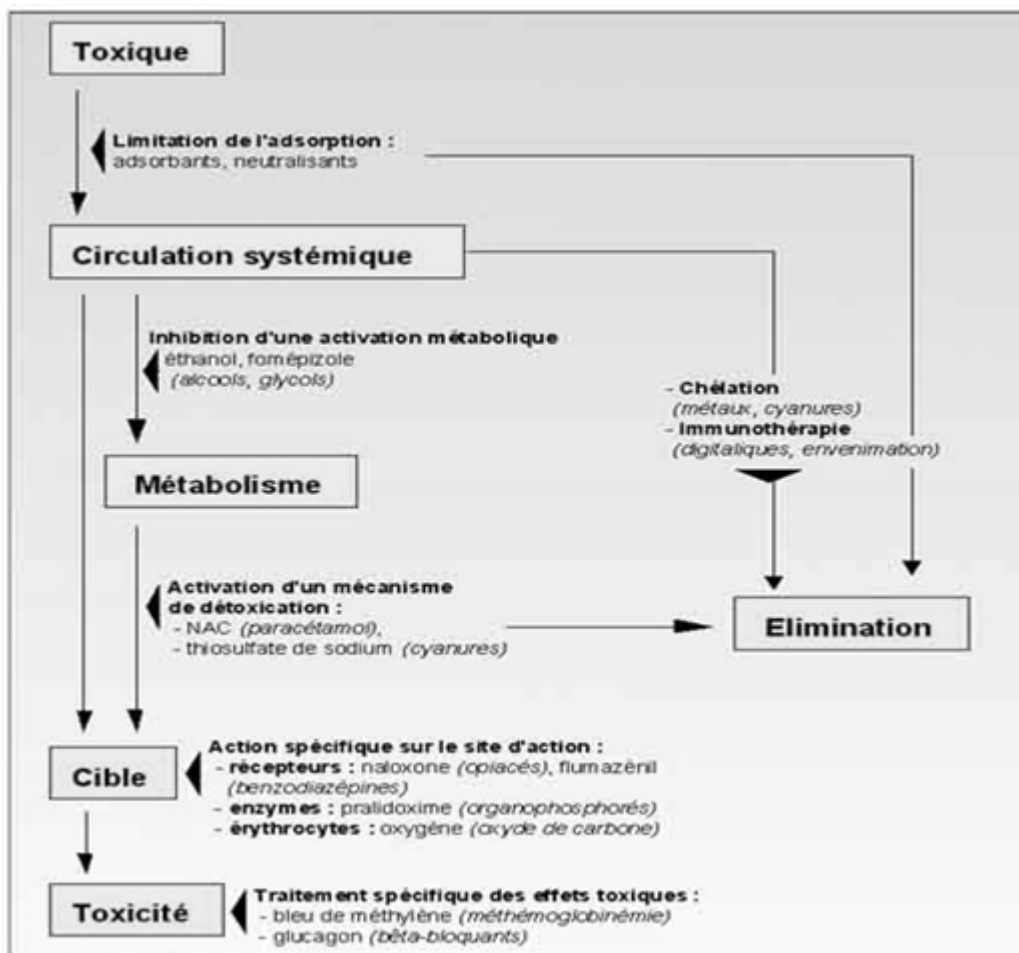


Figure. Mécanisme d'action des antidotes



## A. Modes d'action des antidotes :

Trois grands mécanismes peuvent être individualisés:

### 1. Modification de la toxicocinétique:

La diminution de la biodisponibilité du toxique limite son accès à la cellule ou à l'organe cible. Elle peut s'effectuer en :

*Limitant la résorption du toxique:* par adsorption (charbon activé) ou formation de complexes insolubles facilement éliminés (neutralisation des fluorures par les sels de calcium), sulfate de Mg, Bleu de prusse.

*Neutralisant le toxique* dans le compartiment sanguin (chélateurs des métaux, hydroxocobalamine, EDTA dicobaltique, immunothérapie).

*Inhibant l'activation d'un métabolite toxique* (éthanol ou fomepizole pour les glycols et le méthanol) ;

*Favorisant une voie d'élimination:* détoxification (N-acétylcystéine pour paracétamol, thiosulfate de sodium pour cyanures).

### 2. Modification de la toxicodynamie:

En déplaçant le toxique de son récepteur, l'antidote s'oppose à ses effets au niveau biochimique le plus fin par :

*Un antagonisme spécifique* récepteurs (naloxone pour opiacés, flumazénil pour benzodiazépines); c'est aussi le mode d'action des Bêta-bloquants (propranolol) et de l'atropine.

*Une manipulation de la constante d'affinité* à l'intérieur des érythrocytes (oxygène hyperbare pour le CO) ;

*La réactivation d'un récepteur enzymatique* (pralidoxime pour organophosphorés), par rupture d'une liaison covalente spontanément irréversible.

### 3. Traitement «spécifique» des effets du toxique:

L'antidote agit en aval du site d'action du toxique et corrige les conséquences biochimiques (glucagon pour Bloquants, bleu de méthylène pour méthémoglobinémie).

## *B. Indications des antidotes :*

L'indication d'un antidote doit tenir compte:

- De la durée d'action respective du toxique et de l'antidote.
- Du risque iatrogène qui sort des effets indésirables des antidotes.
- De la faible disponibilité et du coût souvent élevé de l'antidote (anticorps anti-digitalique, immuno- sérum spécifique).

## *C. Etude détaillée des antidotes :*

### 1. Antidotes modifiant la toxicocinétique

#### 1.a-En limitant la résorption du toxique

Le charbon activé

Le charbon activé adsorbe une grande variété de toxiques (carbamazépine, théophylline, phénobarbital, quinine, hydrocarbures...). Il se présente sous forme d'une poudre extrêmement fine dont 1 g offre une surface d'absorption de 1000 m<sup>2</sup>.

Sulfate de Mg

Transforme les sels de baryum solubles en sulfate non absorbé dans les voies digestifs.

Bleu de Prusse : (ferrihexa cyanoferrate de K) Séquestre les ions thallium et en empêche l'absorption. But: interrompre le cycle entéro-hépatique.

Gluconate de calcium

Pour le traitement des brûlures cutanées à l'acide fluorhydrique

#### 1.b- En neutralisant le toxique dans le compartiment sanguin

Chélateurs des métaux lourds:

Dimercaprol (B.A.L®), dimercaptol ( 2,3 dimecapto-1-propanol) Utilisé dans d'intoxication par l'As, l'antimoine ; le

mercure, Pb, sels d'or. L'usage du dimercaprol tend à être remplacé par le DMPS et le DMSA.

DMSA (Succimer) (acide dimercaptosuccinique), DMPS (Unithiol) : Ce sont des dérivés hydrosolubles du dimercaprol. Indications: intoxications aux Pb; Hg inorganique, méthylmercure, As.

EDTA calcique : CaNa<sub>2</sub> EDTA (Calcium Edetate de Sodium®) c'est un chélateur de plusieurs métaux. Indications: traitement de l'intoxication saturnine.

Pénicillamine (Metalcaptase®) La d-Pénicillamine chélate plusieurs métaux comme le Cu, Hg, Cd, Pb.

Désferrioxamine (Desféral®) indications: intoxication aiguë par le fer et dans l'encéphalopathie à l'aluminium chez l'insuffisant rénal chronique.

Hydroxocobalamine (Cyanokit®) indications: intoxication au cyanures (CN<sup>-</sup>). Le principe du traitement est la substitution d'un radical hydroxyle au niveau du cobalt par un groupe cyanyle avec formation de cyanocobalamine éliminée dans les urines.

EDTA dicobaltique : Kélocyanor : Forme avec les ions cyanures des complexes stables éliminés dans les urines.

Immunothérapie des intoxications : C'est le traitement des intoxications par des anticorps spécifiques, dirigés contre la substance à neutraliser. l'immunothérapie est en principe intéressante pour les toxiques à petit volume de distribution.

Les applications toxicologiques actuelles de l'immunothérapie sont :

- les envenimations par des serpents exotiques.
- Les intoxications aiguës par la digoxine, la digitoxine et le lanatoside C.

*Anticorps antidigoxine (Fab)* : se lient aux glucosides digitaliques dans l'espace extra-cellulaire pour former un complexe Fab-digitalique inactif, éliminé par les reins.

1.c- En inhibant l'activation d'un métabolite toxique :

- Fomépipazole (Fomépipazole OPi®)= 4-méthyl,pyrazole dans le cas des intoxications par l'Ethanol.

Les effets toxiques du méthanol et de l'éthylène glycol ne sont pas dus aux substances mères, mais à leurs métabolites : acide formique, acides glycolique, glyoxylique et oxalique, qui sont produits par la même enzyme: l'alcool déshydrogénase (ADH); elle peut être bloquée par l'administration de substrats dont l'affinité pour l'enzyme est supérieure à celles du méthanol et de l'éthylène glycol, c'est le cas de l'éthanol; Ou d'un inhibiteur du

métabolisme ; C'est le cas du 4-méthyl-pyrazole.

1.d- En favorisant une voie d'élimination : neutralisation du toxique avant qu'il n'atteigne sa cible

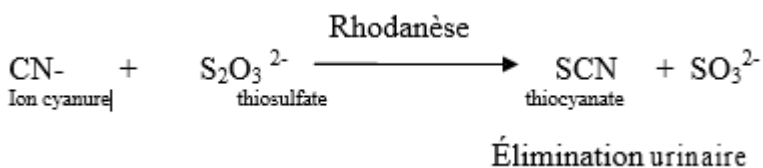
N-acétylcystéine (Lysomucil®)

Le paracétamol est en grande partie sulfono et glucuronoconjugué au niveau du foie. Une partie est oxydée en un métabolite très réactif (NAPQI), normalement inactivé par conjugaison au glutathion. En cas de surdosage, le glutathion disponible est rapidement consommé et le métabolite libre entraîne une nécrose des cellules hépatiques.

Pour la prévenir, on donne de la N-acétylcystéine qui agit en augmentant la synthèse de glutathion et en jouant directement le rôle de substitut.

Thiosulfate de soude ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) :

Le thiosulfate de soude est un cofacteur de la rhodanèse hépatique, enzyme responsable de la détoxification des cyanures en thiocyanates.



## 2. Antidotes modifiant la toxicodynamie

2.a- Par antagonisme compétitif

Naloxone (Narcan®)

La naloxone a un effet antagoniste au niveau de tous les récepteurs des opiacés. Elle corrige la dépression respiratoire provoquée par les narcotiques naturels et de synthèses. Indications : codéine, dextropropoxyphène, dextrométhorphan, dihydrocodéine, fentanyl, héroïne, lopéramide, méthadone, morphine, péthidine, pentazocine, tramadol.

Flumazénil (Anexate®)

C'est un antagoniste compétitif des benzodiazépines au niveau des GABA récepteurs centraux. Il n'est pas utilisé en routine. Il neutralise les effets pharmacologiques des benzodiazépines ainsi que de la zopiclone et du zolpidem.

Contre-Indiqué en cas d'intoxication polymédicamenteuse (risque de convulsions et des troubles du rythme en cas d'association avec les ATC par exemple).

2.b- Par manipulation de constante d'affinité

Oxygénothérapie de l'intoxication oxycarbonnée

La demi-vie d'élimination du CO est de 250min à l'air ambiant. L'élévation de la  $PO_2$  accélère la régénération de l' $HBO_2$ . La demi-vie du CO n'est plus que de 50min à 100% d' $O_2$  à 1 atm, de 25 min à 2.5 atm.

2.c- Par inactivation d'un récepteur

Méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®)

La liaison des insecticides organophosphorés avec les cholinestérases est très stable. Le pralidoxime permet, une réactivation de l'enzyme phosphorylée en se liant avec l'insecticide, il permet l'hydrolyse de la liaison phosphore-enzyme.

### 3.Traitement spécifique des effets du toxique

3.1 Bleu de méthylène

Les surdosages en médicaments (phénazopyridine, dapsonne, lidocaïne), l'ingestion massive d'engrais, l'inhalation de nitrites volatils (poppers), l'exposition à l'aniline en milieu de travail peuvent entraîner une méthémoglobinémie avec cyanose ne répondant pas à l'administration d'oxygène.

Le bleu de méthylène agit en activant un des mécanismes intra-érythrocytaire de réduction de la méthémoglobine. Il s'agit de la voie accessoire NADPH dépendante. Cette voie n'existe pas chez les patients déficients en G-6PD.

cf. Méthémoglobinisants.

Atropine

L'atropine est un inhibiteur compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques et des récepteurs cholinergiques centraux. Indications: intoxication par inhibiteur des cholinestérases (OP, Carbamates).

En cas d'intoxication aux pesticides organophosphorés, le traitement à l'atropine peut être complété par l'administration d'oximes qui rendent la phosphorylation des cholinestérases réversible et permettent la réactivation de l'enzyme.

Dantrolène : Myorésolutif , myorelaxant; Indiqué dans le traitement de l'intoxication par les neuroleptiques (Haldol, phénothiazines) responsables des signes extrapyramidaux.

#### 4. Autres antidotes

Bipéridine : Pour le traitement du syndrome extrapyramidal (intoxication par la carbamazépine). Le bipéridine est une amine tertiaire de synthèse, avec un effet antimuscarinique et antiparkinsonien et appartient au groupe des anticholinergiques de synthèse.

Silibinine : Il n'existe pas de véritable antidote de l'intoxication phalloïdienne (l'amanite phalloïde). La Silibinine exerce un effet hépatoprotecteur (expérimentalement). Elle agirait notamment en limitant l'absorption intestinale ainsi que le transport intrahépatocytaire des amatoxines .

## CONCLUSION

L'antidote vient le plus souvent en complément du traitement symptomatique ; il n'est pas le seul traitement de l'intoxication que dans certains cas.

L'évacuation digestive ne doit pas être systématique, l'épuration rénale n'a que de rares indications validées. Parmi les méthodes d'épuration extra-rénale, l'hémodialyse a quelques indications bien codifiées (méthanol).

Partager