

Prise en charge des intoxications volontaires : Place des antidotes

Congrès SRLF - Janvier 2000

Alain Cariou (Cochin, Paris)

Points principaux :

- La définition la plus claire d'un antidote est probablement celle qu'en donne F. Baud : l'antidote est un médicament ou un dispositif médical 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 fonctionnel ou vital de l'intoxication.

- Les antidotes peuvent être classés en fonction de leur mécanisme d'action :

Traitements toxicocinétiques

Diminution de la biodisponibilité (charbon activé)

Redistribution (immunotoxicothérapie)

Promotion de l'élimination (chélateurs des métaux lourds)

Ralentissement d'un métabolisme activateur (foméprozole)

Activation d'un métabolisme inactivateur (NAC)

Traitements toxicodynamiques

Déplacement du récepteur (flumazénil)

Court-circuit de la liaison toxique-récepteur (glucagon)

Correction des effets périphériques (catécholamines)

- Du fait de leur remarquable mécanisme d'action et/ou de leur particulière efficacité, certains traitements antidotiques méritent de voir leur place soulignée :

1. L'immunotoxicothérapie a largement simplifié la prise en charge des intoxications par les digitaliques. Après administration intraveineuse, le fragment Fab se fixe à une molécule circulante de digitalique et génère un complexe inactif éliminé par voie urinaire. Ses modalités d'utilisation (neutralisation curative ou préventive) doivent être connues du plus grand nombre afin de ne pas retarder la mise en œuvre d'un traitement simple et remarquablement efficace.

2. L'intoxication cyanhydrique est rarement volontaire, mais sa responsabilité est désormais bien établie dans la mortalité constatée chez les victimes exposées aux fumées d'incendie. L'hydroxocobalamine possède dans cette situation un fort pouvoir antidotique lié à sa capacité à former avec le cyanure circulant un complexe indissociable (la cyanocobalamine), qui sera éliminé par voie urinaire. Son efficacité dépend étroitement de la précocité de son administration, qui devra être débutée sur les lieux mêmes de l'intoxication lorsque l'intoxication apparaît probable.

3. Le fomépizole (ou 4-méthyl-pyrazole) constitue un inhibiteur puissant de l'alcool déshydrogénase, enzyme indispensable à la production des métabolites toxiques de l'éthylène glycol (EG). L'inhibition de ce métabolisme activateur représente un progrès très important dans les modalités de traitement de ce type d'intoxication. Lorsqu'une insuffisance rénale est déjà installée, ce traitement ne dispense pas du recours à l'épuration extra-rénale. La place du fomépizole dans le traitement de l'intoxication par méthanol reste encore à déterminer.

4. Les mécanismes de toxicité du paracétamol (production d'un métabolite oxydant hautement réactif) permettent de mieux comprendre les effets bénéfiques potentiels du traitement antidotique par N-acétylcystéine (NAC). La démonstration de l'existence d'une relation claire entre concentration sanguine de paracétamol et risque hépatotoxique s'ajoute à l'individualisation récente de facteurs de gravité (dénutrition, éthyliste, co-intoxication par un médicament inducteur), permettant ainsi de mieux définir les indications du traitement antidotique par NAC.

5. Le flumazénil, antagoniste spécifique agissant au niveau central, a totalement modifié l'approche diagnostique et thérapeutique de l'intoxication par benzodiazépines. Ses modalités pratiques d'utilisation sont clairement établies mais son utilisation doit faire l'objet d'une réflexion systématique à la recherche d'une éventuelle contre-indication (risque convulsif), même si des données récentes plaident en faveur de son innocuité lors des intoxications polymédicamenteuses.

Bibliographie :

- Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, Niv D. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med* 1996 Feb;24(2):199-206
- Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning--rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(2):247-60
- Baud FJ, Borron SW, Scherrmann JM, Bismuth C. A critical review of antidotal immunotherapy for low molecular weight toxins. *Current antidotes and perspectives. Arch Toxicol Suppl* 1997;19:271-87
- Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, Bourdon R, Astier A, Bismuth C. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 1991 Dec 19;325(25):1761-6
- Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, Kulig K. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. *N Engl J Med* 1999 Mar 18;340(11):832-8
- Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995 Aug 26;346(8974):547-52
- Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(6):759-67

- Routledge P, Vale JA, Bateman DN, Johnston GD, Jones A, Judd A, Thomas S, Volans G, Prescott LF, Proudfoot A. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. *BMJ* 1998 Dec 12;317(7173):1609-10

- Yip L, Dart RC, Hurlbut KM. Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. *Crit Care Med* 1998; 26: 40-43

- Les antidotes. Baud F, Barriot P, Riou B, eds. Paris, Masson 1991