
Principaux traitements spécifiques des intoxications : antidotes et décontamination digestive



Chapitre 36 Principaux traitements spécifiques des intoxications : antidotes et décontamination digestive

- A. Charbon activé
- II. N-acétylcystéine
- III. Naloxone
- IV. Flumazénil
- V. Conclusion

Item 332. Principales intoxications aiguës

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une intoxication par les psychotropes, les médicaments cardiotropes, le CO, l'alcool. (Connaître l'épidémiologie des intoxications chez l'enfant.)
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge préhospitalière et hospitalière.
-

L'administration de charbon activé est le moyen principal de décontamination digestive recommandé aujourd'hui, même si son intérêt reste discutable. L'antidote est un médicament dont le mécanisme d'action a pu être établi, capable soit de modifier la cinétique du toxique soit d'en diminuer les effets au niveau des récepteurs ou des cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication. Il permet une prise en charge spécifique d'une intoxication, en complément des traitements symptomatiques, de décontamination et d'élimination. **Les traitements symptomatiques, capables de corriger les défaillances vitales, sont le plus souvent suffisants pour assurer l'évolution favorable de nombreuses intoxications aiguës.**

L'antidote peut être utile dans le diagnostic étiologique d'une intoxication (flumazénil ou naloxone). Il est indispensable pour le traitement d'une intoxication potentiellement grave avec un **toxique lésionnel** (comme le paracétamol). Il peut améliorer le pronostic fonctionnel d'une intoxication en optimisant la thérapeutique symptomatique et en évitant des traitements invasifs.

Une liste des antidotes utiles en fonction des intoxications est proposée dans le [tableau 36.1](#). Nous présentons ici trois d'entre eux, en plus du charbon activé.

Tableau 36.1
Autres antidotes utiles pour les intoxications (classés par ordre alphabétique)

Antidotes par ordre alphabétique	Toxiques
Acide dimercaptosuccinique	Plomb, arsenic, mercure inorganique et organique, or
Acide folinique	Méthotrexate
Anticorps anti-digitaliques	Digitaliques
Atropine	Parasympathicomimétiques (anticholinestérasiques)
Bicarbonate de sodium molaire (8,4 %)	Stabilisants de membrane
Bleu de méthylène	Méthémoglobinisants (poppers, nitrites)
Calcitrétracémate disodique (EDTA calcico-sodique)	Plomb, cobalt, chrome, zinc
Carboxypeptidase G2	Méthotrexate
Chélateurs : BAL, DMPS, EDTA, DTPA	Métaux (plomb, arsenic, mercure...) et radioéléments
Cyproheptadine	Syndrome sérotoninergique sévère
Dantrolène	Hyperthermie maligne per-anesthésique
Desferroxamine	Fer
Dimercaprol	Arsenic, mercure, or ; accessoirement : antimoine, bismuth, plomb

Diurèse alcaline	Salicylés, phénobarbital, méthotrexate
DTPA	Plutonium, cobalt
Émulsions lipidiques	Anesthésique local (surdosage accidentel), voire cardiotrope lipophile (intoxication grave)
Éthanol	Alcools toxiques (méthanol ou éthylène glycol) si fomépizole non disponible ou contre-indiqué
Flumazénil (Anexate®)	Benzodiazépines et apparentés (cyclopyrrolones, imidazopyridine)
Fomépizole (4-méthylpyrazole)	Alcools toxiques (méthanol ou éthylène glycol) en première ligne
Glucagon	Bêtabloquants
Hydroxocobalamine	Cyanure et produits cyanogéniques
Insuline euglycémique	Inhibiteurs calciques
Iodure de potassium	Exposition à l'iode radioactif
L-carnitine	Acide valproïque
N-acétylcystéine (Fluimucil®)	Paracétamol
Naloxone (Narcan®)	Opiacés et opioïdes
Octréotide	Sulfamides hypoglycémiantes
Oxygénothérapie isobare ou hyperbare	Monoxyde de carbone
Pénicillamine	Cuivre, arsenic
Phystostigmine salicylate	Toxiques anticholinergiques
Pralidoxime (Contrathion®)	Insecticides ou pesticides organophosphorés
Protamine sulfate	Surdosage en héparine
Pyridoxine (vitamine B ₆)	Isoniazide et dérivés de l'hydrazine
Sérum antivipérin	Envenimation par morsure de vipère d'Europe
Silibinine	Syndromes phalloïdiens
Tétracémate dicobaltique	Cyanure
Thiosulfate de sodium	Cyanures et produits cyanogéniques
Vitamine K ₁	Antivitaminique K

I Charbon activé

L'administration d'une **dose unique** de charbon activé est indiquée devant l'ingestion d'un produit toxique, à dose toxique, avec un délai d'ingestion de moins de 1-2 heures. La posologie est de 50 g *per os* chez l'adulte et 1 g/kg *per os* chez l'enfant (sans dépasser 50 g).

L'administration de **doses répétées** de charbon activé est à considérer dans une perspective de réduction de l'absorption lors de toute intoxication par médicament dans sa forme galénique à libération prolongée. L'administration de doses répétées de charbon activé est discutée dans une perspective d'accélération de l'élimination (« dialysance intestinale ») devant les intoxications par carbamazépine, phénobarbital, dapsonne, quinine ou quinidine et théophylline car ces molécules ont un cycle entérohépatique.

Dans la mesure où il n'a jamais été démontré que le charbon activé, quel que soit son mode d'administration en dose unique ou répétée, améliore le pronostic des intoxications, les contre-**indications doivent être respectées** : trouble de conscience même léger chez un sujet dont les voies aériennes ne sont pas protégées ; ingestion de produits caustiques, moussants ou d'hydrocarbures. Le charbon activé est inefficace pour l'adsorption des ions (potassium), métaux (lithium, fer) et alcools. Pour les toxiques non carbo-adsorbables (situation rare), le lavage gastrique reste la technique de décontamination digestive à pratiquer, en respectant les mêmes contre-indications.

II N-acétylcystéine

L'intoxication aiguë par le paracétamol peut conduire à une hépatite cytolytique, pouvant entraîner dans les cas graves une insuffisance hépatique et un décès. En cas d'ingestion massive, les voies du métabolisme inactivateur par glucuroconjugaison du paracétamol sont saturées. L'oxydation du paracétamol par les cytochromes P450 peut alors conduire à la production d'un métabolite toxique, la NAPQI, qui entraîne la production de radicaux libres capables d'induire des lésions de nécrose des hépatocytes. La N-acétylcystéine (Fluimucil®) est un antidote toxicocinétique, permettant de régénérer le glutathion afin de neutraliser la NAPQI. Elle n'empêche pas le métabolisme du paracétamol et la production de radicaux libres. En revanche, soit directement, soit indirectement, par le biais du glutathion, elle capte chaque radical formé. Elle doit être administrée dans toute intoxication à risque d'entraîner une hépatite médicamenteuse, ce qui est évalué, pour une intoxication par ingestion unique, sur le nomogramme de Rumack et Matthew, en rapportant la paracétamolémie mesurée au-delà de la 4^e heure au temps écoulé depuis la date supposée d'ingestion. L'efficacité du traitement est optimale s'il est administré dans les 8 à 10 heures suivant l'ingestion.

Le schéma d'administration IV est le suivant : 150 mg/kg en 1 heure, puis 50 mg/kg en 4 heures, puis 100 mg/kg en 16 heures. Un schéma *per os* existe mais est moins utilisé en pratique, il comporte une dose de charge de 140 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien de 70 mg/kg toutes les 4 heures jusqu'à un total de 17 doses en 72 heures, de préférence dans du jus de fruits, qui en masque le goût. Les effets secondaires sont rares – nausées, vomissements et réactions anaphylactoïdes à type de prurit, d'urticaire, d'hypotension et de bronchospasme – et peuvent être réduits en ralentissant la vitesse de perfusion de la dose de charge. En cas d'intoxication grave vue tardivement avec cytololyse et

insuffisance hépatique, l'administration même retardée de N-acétylcystéine peut permettre d'améliorer le pronostic final.

III Naloxone

La naloxone (Narcan®) est un antagoniste des récepteurs mu opioïdes et donc un compétiteur réversible des morphinomimétiques. Elle est administrée en IV à la dose initiale de 0,2 à 0,4 mg avec des injections titrées (par exemple : diluer une ampoule de 1 ml contenant 0,4 mg dans 10 ml de NaCl à 9 ‰ et administrer 1 ml de la solution diluée toutes les 30 secondes jusqu'à obtention d'une fréquence respiratoire > 15 cycles/min). Devant un patient présentant un coma hypotonique associé à une bradypnée et à un myosis serré, l'injection de 0,4 mg de naloxone peut servir de test diagnostique. L'absence de réveil doit faire suspecter une prise associée de psychotropes ou un coma post-anoxique. La durée d'action de la naloxone est courte (30 minutes environ), en comparaison aux morphinomimétiques (morphine : 4 heures ; méthadone : 25 heures), exposant au risque de réintoxication et d'apnée secondaire. Il faut donc faire suivre l'injection initiale par une perfusion continue, dont le débit est adapté à l'état respiratoire (fréquence respiratoire et SpO₂) et à la vigilance du patient (score de Glasgow), en tenant compte de la demi-vie d'élimination du morphinomimétique en cause. À l'inverse, l'injection de trop fortes doses de naloxone peut être responsable d'un syndrome de sevrage brutal chez un sujet préalablement traité. Les manifestations d'intoxication par la buprénorphine ne sont pas reversées par la naloxone en raison de sa forte affinité avec les récepteurs opiacés.

IV Flumazénil

L'utilisation du flumazénil (Anexate®), antagoniste spécifique des récepteurs GABAergiques, est indiquée au cours des intoxications non compliquées par benzodiazépines ou aux hypnotiques apparentés (zopiclone ou zolpidem), à l'origine d'un coma justifiant une intubation trachéale. Il est contre-indiqué en cas de complications respiratoires (inhalation massive) devant justifier en soi une ventilation mécanique, et surtout en cas d'antécédents d'épilepsie ou d'une coingestion de produits proconvulsivants (antidépresseurs tri- ou tétracycliques). L'administration se fait par titration, en injectant 0,1 mg par 0,1 mg, jusqu'à l'obtention d'un réveil, en évitant l'utilisation d'emblée d'une trop forte dose, au risque d'entraîner un sevrage. Un relais en perfusion continue (environ la dose ayant permis le réveil perfusé par heure) doit être mis en œuvre, avec surveillance attentive en unité de soins continus, pour prévenir les risques d'une inhalation à bas bruit ou d'un sevrage. Les sujets âgés peuvent présenter un réveil sous flumazénil associé à une hypotonie prolongée à l'origine de complications respiratoires secondaires.

V Conclusion

La naloxone et le flumazénil sont des traitements remarquablement efficaces et dont le maniement est facile à mettre en œuvre et sans caractère invasif, par opposition à l'approche symptomatique par intubation et ventilation mécanique. Cependant, des efforts doivent encore être développés pour optimiser leurs protocoles d'utilisation. Lorsqu'ils sont utilisés à trop fortes doses chez des sujets dépendants, ils font apparaître un **syndrome de sevrage**. De plus, les modes d'administration qui sont actuellement

proposés en perfusion continue ne tiennent pas compte du fait que le toxique est éliminé de l'organisme. Il existe donc un risque qu'au cours de l'évolution un syndrome de sevrage fasse suite à l'intoxication. Il faut ainsi adapter le protocole d'administration de l'antidote à la cinétique du toxique.

Points clés

- Un antidote est un médicament capable d'améliorer ou de prévenir les effets toxiques soit en modifiant la cinétique du toxique, soit en diminuant ses effets au niveau des récepteurs ou des cibles cellulaires. Trois antidotes sont principalement utilisés en urgence.
- La N-acétylcystéine est l'antidote des intoxications par le paracétamol. Son efficacité est optimale dans les 8 à 10 heures suivant l'ingestion. Elle permet de prévenir l'hépatite cytolitique toxique.
- La naloxone est l'antidote des intoxications par opiacés ou opioïdes, sauf buprénorphine. Elle est injectée en IV de façon titrée devant un coma avec bradypnée et myosis. Un relais en continu est nécessaire avec une durée fonction de la demi-vie d'élimination du toxique.
- Le flumazénil est l'antidote des benzodiazépines et hypnotiques apparentés. Il peut être utilisé comme test diagnostique devant un coma hypotonique, sans signes pyramidaux ou anticholinergiques, ni effet stabilisant de membrane à l'ECG.