

Antidotes, antagonistes, épuration

V. Danel

Unité de toxicologie clinique, centre hospitalier universitaire,
BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

SFAR 1999

POINTS ESSENTIELS

- Un antidote est un véritable médicament dont l'existence témoigne le plus souvent d'une bonne connaissance de la physiopathologie de l'intoxication.
- Le traitement antidotique est rarement urgent. Il ne doit pas faire oublier l'importance du traitement symptomatique.
- L'utilisation d'un antidote ne dispense pas d'une surveillance continue en milieu hospitalier.
- L'épuration digestive relève d'une véritable prescription médicale raisonnée. Elle ne doit pas être systématique.
- Le sirop d'ipéca peut être considéré comme obsolète en règle générale. Néanmoins, il peut être recommandé de façon exceptionnelle lors de l'ingestion récente d'un toxique lésionnel comme le paraquat.
- Les indications du lavage gastrique sont restreintes : ingestion récente, toxiques lésionnels, toxiques fonctionnels à fort potentiel toxique. Son efficacité n'a jamais été démontrée.
- Le charbon activé peut remplacer le lavage gastrique dans de nombreuses situations toxiques. Toutefois, son efficacité n'a jamais été démontrée en clinique humaine.
- L'épuration rénale n'a pratiquement plus d'indications en toxicologie clinique. Son intérêt est très discuté.
- L'hémodialyse a quelques rares indications reconnues : intoxications par le méthanol, les glycols, le lithium. D'autres indications sont plus discutables.
- L'exsanguino-transfusion est le traitement des hémolyses intravasculaires toxiques et des méthémoglobinémies sévères résistantes au traitement spécifique.

ANTIDOTES ET ANTAGONISTES

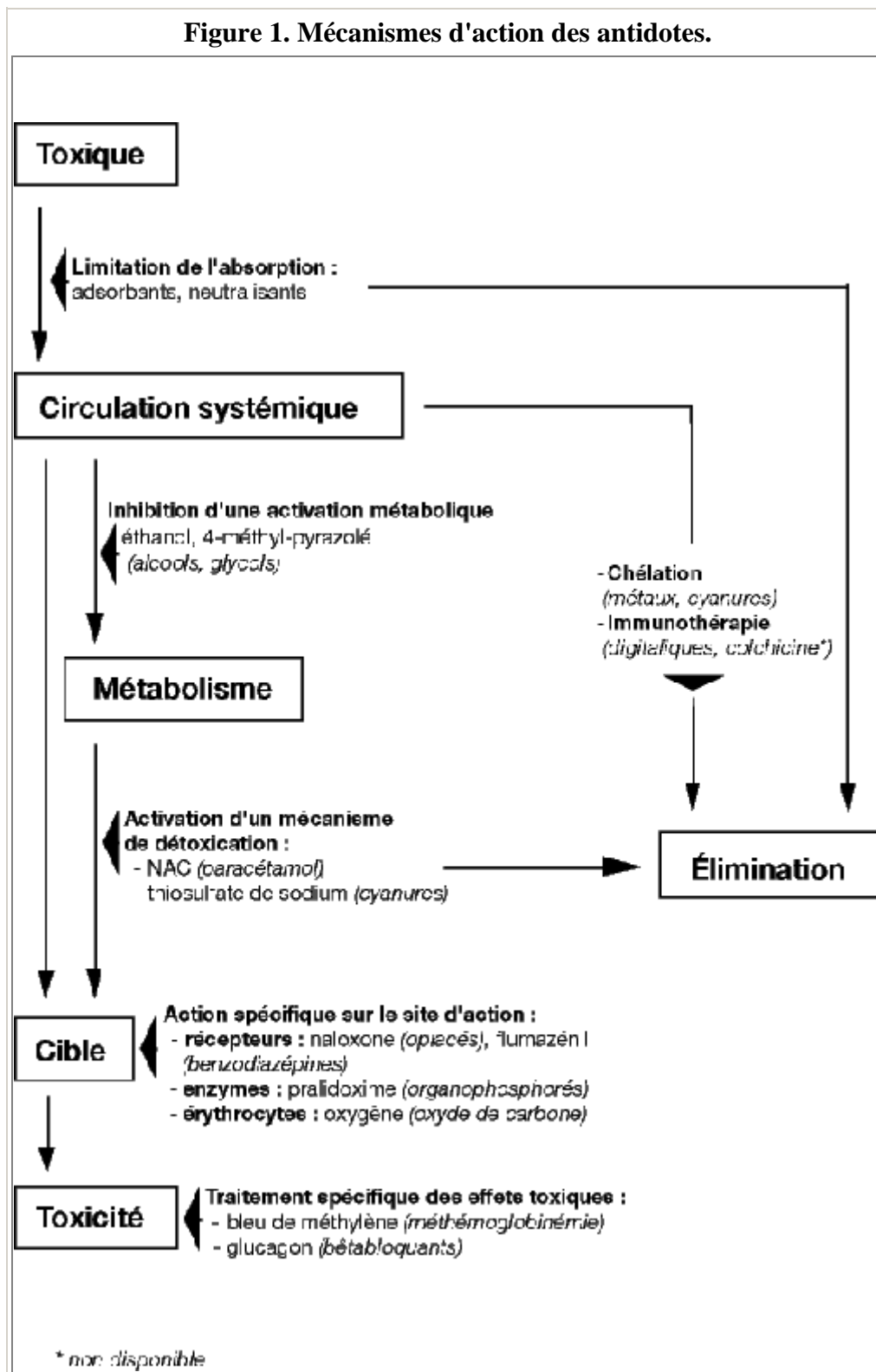
Un antidote est un médicament dont l'action spécifique a pu être établie chez l'animal et chez l'homme, capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs ou de cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication [\[1\]](#).

En terme d'efficacité, tous les antidotes n'ont pas la même valeur [2] : certains peuvent modifier à eux seuls l'évolution clinique ; d'autres ont un impact toxicocinétique et modifient l'intensité et la durée de l'intoxication ; enfin, certains constituent une thérapeutique d'appoint à la thérapeutique symptomatique.

Récemment, l'efficacité reconnue de certains antidotes leur a permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) : acide dimercaptosuccinique (succimer, Succicaptal[®]), chélateur des métaux (plomb, mercure), et hydroxocobalamine (Cyanokit[®]), antidote des cyanures. Le Viperfav[®], immun sérum spécifique des envenimations vipérines, a une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Le fomépizole (sulfate de 4-méthyl pyrazole), antidote de l'éthylène-glycol, devrait bientôt obtenir une AMM.

Mode d'action des antidotes

Trois grands types de mécanismes peuvent être individualisés [1] [3] (figure 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 éliminés par les fèces (neutralisation des fluorures, du baryum et du thallium respectivement par les sels de calcium, de magnésium et le bleu de Prusse) ;
- en neutralisant le toxique dans le compartiment sanguin (chélateurs des métaux, hydroxocobalamine, immunothérapie). L'hydroxocobalamine et l'immunothérapie peuvent induire une redistribution très importante du toxique, du site cellulaire vers le milieu extracellulaire [4] [5]. L'immunothérapie a ouvert avec les fragments Fab antidigitaliques des voies prometteuses. Des anticorps anticolchicine ont été utilisés avec succès lors d'une intoxication [6] ;
- en saturant ou en inhibant une voie métabolique activant un métabolite toxique (éthanol ou fomépizole pour les glycols et le méthanol) ;
- en favorisant une voie d'élimination (chélation des métaux lourds [7]) ou de détoxication (N-acétylcystéine, thiosulfate de sodium).

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 (naloxone, flumazénil) ; c'est aussi le mode d'action des bêtamimétiques, des bêtabloquants, ou de l'atropine ;
- une manipulation de constante d'affinité (oxygène hyperbare). Dans ces deux cas, l'antidote agit par compétition. La concentration du toxique et de l'antidote au niveau du récepteur et leurs affinités respectives pour ce dernier jouent un rôle déterminant ;
- la réactivation d'un récepteur enzymatique comme le système des cholinestérases, par rupture d'une liaison covalente spontanément irréversible, dans l'intoxication aiguë par les insecticides organo-phosphorés (pralidoxime).

Traitement « spécifique » des effets du toxique

L'antidote agit en aval du site d'action du toxique et corrige les conséquences :

- biochimiques immédiates (glucagon dans l'intoxication par les bêtabloquants) ;
- métaboliques spécifiques (glucose, oxygène, vitamine K, calcium, complexe prothrombique [facteurs II, VII, IX, X] [PPSB]...).

Indications de l'antidote

La plupart des intoxications aiguës ne nécessitent qu'une réanimation symptomatique. La place du traitement épurateur digestif est discutée plus loin. Le traitement spécifique est rarement indispensable en urgence. La série d'intoxications cyanhydriques aiguës traitées simplement par oxygénothérapie en l'absence de diagnostic initial en est un exemple [8]. Mais à l'inverse, il a été montré que l'utilisation de l'hydroxocobalamine, lors de la réanimation de l'arrêt cardiorespiratoire de l'intoxiqué victime de fumées d'incendie, optimise la thérapeutique et peut modifier le pronostic [3].

L'indication d'un antidote doit tenir compte :

- de la durée d'action respective du toxique et de l'antidote. La naloxone, antagoniste à courte durée d'action, utilisée lors d'intoxications par des opiacés de demi-vie plus longue, va corriger les effets du toxique sans modifier sa cinétique : le patient ne présente plus de signes d'intoxication, mais il est toujours intoxiqué ; le risque de « remorphinisation » est élevé lors de l'administration d'une dose isolée ;
- du risque iatrogène, en prenant en compte l'évolution naturelle de l'intoxication et le bénéfice escompté. Ainsi, l'utilisation sans précaution de naloxone peut faire apparaître des signes de sevrage aigu en cas de dépendance aux opiacés. L'utilisation de flumazénil lors d'une intoxication par benzodiazépines peut « démasquer » la présence méconnue d'un toxique convulsivant co-ingéré (antidépresseur tricyclique le plus souvent) ;
- de la faible disponibilité et du coût souvent élevé de l'antidote (anticorps antidigitaliques), à mettre en balance avec le coût de l'utilisation alternative de moyens (parfois plus invasifs), consommateurs de temps et/ou de matériels.

Ainsi, l'antidote :

- peut être utile en urgence : c'est le cas du flumazénil et de la naloxone, utilisés comme aide au diagnostic de troubles neuropsychiques, d'un coma, ou pour lever une dépression respiratoire aiguë ;
- est indispensable dans les premières heures de l'évolution d'une intoxication potentiellement grave par un toxique lésionnel (paracétamol) alors que les signes cliniques sont absents ;
- peut optimiser une thérapeutique symptomatique déjà éprouvée.

En pratique, l'utilisation d'un antidote reste limitée ; elle a concerné quand même près de 9 % des intoxications d'un service d'urgence et de réanimation médicale [9].

L'intoxication a-t-elle un antidote ?

L'objectif du [tableau I](#) est de répondre à cette question pour les intoxications les plus fréquentes [1] [3] [10] [11].

LES MÉTHODES D'ÉPURATION

L'épuration digestive

L'évolution des idées sur l'intérêt et l'efficacité des différentes méthodes d'épuration digestive est intéressante, c'est une bonne illustration des exigences actuelles de la médecine. Nous sommes passés en effet d'une situation presque dogmatique, où le lavage gastrique, par exemple, était considéré comme indispensable et faisait partie du traitement habituel d'une intoxication aiguë, à la situation actuelle où certains le considèrent comme totalement inutile.

On peut distinguer plusieurs périodes dans cette évolution. L'époque de l'épuration digestive « indispensable » s'arrête vers la fin des années 70 - début des années 80. Durant cette première période, les auteurs s'attachaient plus à comparer les méthodes entre elles qu'à les remettre en cause. L'épuration digestive était alors quasi systématique. Une deuxième période s'étend du début des années 80 jusqu'au début des années 90. De nombreux auteurs remettent en cause l'intérêt de l'épuration digestive [12] [13] [14] [15] ; quelques études, bien que discutables sur le plan méthodologique, jettent un doute sur l'intérêt du lavage gastrique en clinique humaine [16].

Organisée en novembre 1992, la conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française (SRLF) sur l'épuration digestive est un point de repère important. Même si de nombreuses zones d'ombre demeurent, faute d'études démonstratives en clinique humaine, quelques points importants sont soulignés [17]. Ainsi, par exemple, il est clairement indiqué que l'intoxication aiguë par les benzodiazépines ne justifie pas une épuration digestive. De même, l'intoxication aiguë peu symptomatique ne nécessite pas systématiquement un lavage gastrique ; le charbon activé prend une place prépondérante et il est dit qu'il peut remplacer avantageusement le lavage gastrique dans de nombreuses situations. Les vomissements provoqués sont ramenés à une place modeste, dans l'heure suivant l'ingestion aiguë d'une substance à fort potentiel toxique. Deux situations un peu extrêmes sont éclaircies. D'une part l'intoxication pauci-symptomatique par toxiques fonctionnels : l'abstention, ou éventuellement l'administration d'une dose unique de charbon activé, sont seules justifiées. D'autre part, l'intoxication aiguë récente, symptomatique, par toxiques lésionnels ou fonctionnels à forte toxicité potentielle, qui justifie encore un lavage gastrique, associé ou non à du charbon activé. Cependant, entre ces deux situations, de nombreuses questions demeurent sans réponse. Le lavage gastrique reste alors dans de nombreuses situations un « principe de précaution ».

Enfin, en 1998 sont publiées des prises de position communes à deux sociétés savantes, l'American Academy of Clinical Toxicology (AACT) et l'European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) [18] [19] [20]. Elles reposent sur une revue assez exhaustive de la littérature et sur l'expérience des membres des groupes de travail de ces deux sociétés. Ces prises de position sont un exemple de « médecine par les preuves » ; elles représentent sans doute le terme ultime de l'évolution des idées en matière d'épuration digestive. Les vomissements provoqués par le sirop d'ipéca sont considérés comme inutiles, le lavage gastrique et le charbon activé sont présentés comme éventuellement intéressants dans l'heure qui suit l'ingestion de produits toxiques. Ces prises de position sont plus strictes que celles de la conférence de consensus de 1992 (*tableau II*). Ainsi, c'est une remise en cause fondamentale de l'épuration digestive qui a été effectuée en une vingtaine d'années. Le problème est-il résolu définitivement ? Probablement pas. Beaucoup ont du mal à abandonner de vieilles habitudes. On se trouve dans une situation paradoxale, non exceptionnelle en

médecine, où l'efficacité d'un traitement a été admise a priori pendant longtemps sans nécessité de preuves ; à ceux qui la discutent de démontrer son inefficacité. Inverser la charge de la preuve n'est pas chose facile et le doute va subsister encore longtemps. Pour une raison finalement assez simple : la mise en place des études « définitives » qui pourraient emporter la conviction est très lourde et compliquée. Il faudrait inclure un nombre considérable de patients, sans bien sûr disposer d'une véritable population témoin ; les critères de jugement ne sont pas évidents à choisir (durée de séjour ? durée d'intubation ? évolution clinique ?) et comportent d'emblée, pour la plupart, des biais évidents. Enfin, la morbidité et la mortalité des intoxications aiguës sont faibles ; on sait bien que ce sont les progrès de la réanimation symptomatique qui ont permis une baisse très significative de ces indices depuis les années 60 et non pas la pratique de telle ou telle méthode d'épuration digestive. L'énergie qu'il faudrait dépenser pour réaliser de telles études n'est pas justifiée par l'intérêt finalement assez faible des résultats attendus. Les études déjà publiées vont en effet toutes dans le même sens, celui de l'intérêt très discuté des méthodes d'épuration digestive. On peut essayer de résumer la situation de la façon qui suit.

Tableau I. Les principaux antidotes et antagonistes.

Intoxications par	Antidotes	Posologie
Anti-arythmiques	Lactate/bicarbonate de sodium molaire	Perfusion : 250 mL avec 3 g KCl sans dépasser 750 mL
Antidépresseurs tricycliques	Lactate/bicarbonate de sodium molaire	Perfusion : 250 mL avec 3 g KCl sans dépasser 750 mL
Bêtabloquants	Glucagon (Glucagon Novo [®]) Isoprénaline, dobutamine, adrénaline	IVD : 3-10 mg (50-100 µg/kg), puis 1-5 mg/h (70 µg/kg/h) au pousse-seringue Perfusion intraveineuse (fortes doses qsp)
Benzodiazépines et apparentés	Flumazénil (Anexate [®])	IV : 0,3 mg puis 0,2 mg par min (titration), sans dépasser 2 mg ; relais 0,1-0,4 mg/h
Carbamates (insecticides)	Atropine	IV : mg par mg, qsp
Chloroquine	Diazépam (Valium [®]) Adrénaline	IV : 2 mg/kg en IVD, avec ventilation assistée IV : 0,25 µg/kg/min à augmenter par paliers de 0,25 µg/kg/min si nécessaire
Cyanures	Hydroxocobalamine (Cyanokit [®]) Oxygène	Perfusion : 70 mg/kg en 30 min, pouvant être renouvelée 1 à 2 fois (70 mg/kg en 0,5 à 2 h) Oxygène normobare/hyperbare

Digitaliques	Fragments Fab (Digidot [®])	Perfusion : 80 mg d'anticorps par mg de digitaliques ; en général 4-6 flacons pour un adulte
Éthylène-glycol	Éthanol (Curéthyl A [®])	IV : 0,6 g/kg, puis 0,1-0,2 g/kg/h pour obtenir une alcoolémie de 1-2 g/L Per os : 15 mg/kg (charge), 5 mg/kg 12 h après, 10 mg toutes les 12 h
	Fomépizole (4 MP)	IV : 10 mg/kg toutes les 12 h
Méthanol	Éthanol (Curéthyl A [®])	IV : 0,6 g/kg, puis 0,1-0,2 g/kg/h pour obtenir une alcoolémie de 1-2 g/L
	Fomépizole (4 MP)	en cours d'évaluation
Méthémoglobinisants	Bleu de méthylène	Perfusion : 1-2 mg/kg, à répéter si besoin, soit 50-100 mg dans glucosé 5 % en 10-15 min
Neuroleptiques (syndrome malin)	Dantrolène (Dantrium [®])	IV : 1 mg/kg/j, à répéter jusqu'au maximum de 10 mg/kg/j, puis relais per os
Opiacés	Naloxone (Narcan [®])	Injection IV lente 0,1 mg par 0,1 mg jusqu'à 2 voire 10 mg, puis relais perfusion
Organophosphorés	Atropine	IV : mg par mg, qsp
	Pralidoxime (Contrathion [®])	IV : 400 mg dans glucosé 5 % en 20 min, 200 mg 30 min après, puis 200 mg toutes les 4-6 h
Oxyde de carbone	Oxygène	Oxygène normobare/hyperbare
Paracétamol	N-acétylcystéine (Fluimucil 5 g/25 mL [®])	IV : 150 mg/kg en 15 min, 50 mg/kg en 4 h, 100 mg/kg en 20 h Per os : 140 mg/kg (charge), 70 mg/kg/4 h 17 fois, pendant plusieurs jours si nécessaire
Plomb	EDTA (calcitracémate disodique l'Arguenon [®])	Perfusion : 0,5-1 g 1-2 fois par j, par cures de 5 j espacées de 8-15 j Association avec du dimercaprol en cas de saturnisme sévère
	Succimer = DMSA (Succicaptal [®])	Per os : chez l'enfant 10 mg/kg (350 mg/m ²), chez l'adulte 30 mg/kg/j (sans dépasser 1,8 g/j), en 3 prises, pendant 5 j
Tétrachlorure de carbone	N-acétylcystéine (Fluimucil 5 g/25 mL [®])	Cf. paracétamol

Théophylline	Propranolol (Avlocardyl [®])	Perfusion : 2,5 mg en 30 min, 5-10 mg/j en continu
Vipères	Sérum antivénimeux (Fab')2 (Viperfav [®])	Perfusion (grade 2 et 3) : 2 doses dans 50-100 ml (50 mL/h), renouvelable 5 h après

Tableau II. Épuration digestive dans les intoxications aiguës.

	Consensus SRLF [17]	AACT - EAPCCT [18] [19] [20]
Vomissements provoqués par sirop d'ipéca	Intérêt éventuel dans l'heure suivant l'ingestion d'un produit à fort potentiel toxique	Aucune indication
Lavage gastrique	Ingestion de toxiques lésionnels ou de toxiques fonctionnels à fort potentiel toxique	Ingestion depuis moins d'une heure d'une quantité de toxiques susceptible d'engager le pronostic vital
Charbon activé	Ingestion de quantités toxiques de produits adsorbables sur le charbon activé	Ingestion depuis moins d'une heure de quantités toxiques de produits adsorbables sur le charbon activé

Les vomissements provoqués par le sirop d'ipéca

Toutes les études montrent, qu'à moins d'être réalisés immédiatement après l'ingestion, ils n'ont aucun intérêt. On peut donc admettre de façon générale les prises de position de l'AACT et de l'EAPCCT [18]. Il reste néanmoins un cas particulier, celui de l'ingestion récente d'un toxique lésionnel à forte mortalité, comme le paraquat par exemple. Compte tenu de la toxicité de cet herbicide et de l'absence de traitement efficace de l'intoxication, tous les moyens sont bons pour essayer d'épurer même des quantités infimes du toxique dans les premiers instants de l'intoxication : vomissements provoqués, neutralisation par de la terre argileuse ou du charbon activé.

Le lavage gastrique

Quelques réflexions préalables peuvent aider à la prise de décision. L'épuration digestive, de façon générale, ne modifie pas la gravité immédiate de l'intoxication ; tout au plus peut-on espérer dans quelques cas une diminution de la gravité potentielle [16] [19]. La priorité en urgence doit être la correction symptomatique des défaillances vitales. Cela s'applique en particulier au lavage gastrique. Le lavage gastrique n'est pas une urgence et ne doit se faire que dans des conditions de sécurité parfaites et dans le strict respect des contre-indications. L'intoxication la plus fréquemment rencontrée dans les services d'urgence - ingestion de psychotropes, peu de symptômes, admission plus de trois heures après l'ingestion - ne justifie pas un lavage gastrique. De façon plus générale, l'intoxication par toxiques fonctionnels vue tardivement ne justifie pas un lavage gastrique. Seules les ingestions aiguës récentes d'un toxique lésionnel ou de toxiques fonctionnels à fort potentiel toxique peuvent le justifier, en

comprenant bien qu'il s'agit d'une recommandation « conservatrice », faute d'arguments susceptibles d'emporter la conviction, et à discuter au cas par cas.

Quant à l'indication de mise en place d'une sonde nasogastrique pour aspiration digestive, parfois recommandée en préhospitalier, elle ne repose que sur des cas cliniques anecdotiques dépourvus de rigueur scientifique ; leur publication, sans faire avancer la science, ne fait qu'entretenir la fausse impression de « faire quelque chose ». D'ailleurs, en l'état actuel des connaissances, seules des études prospectives bien conduites devraient être publiées ; le cas clinique révélant la soi-disant efficacité de telle ou telle méthode d'épuration digestive n'a pas de sens et nous fait revenir plusieurs décennies en arrière.

Le charbon activé

Les seules preuves d'efficacité du charbon activé administré en une dose unique sont des preuves pharmacocinétiques obtenues chez le volontaire sain avec des doses non toxiques des produits étudiés (retard du pic de concentration plasmatique). Le charbon activé est efficace dans ces conditions vis-à-vis de nombreux produits, mais il n'existe aucune preuve de son efficacité en clinique humaine. Sa place dans le traitement des intoxications aiguës n'est pas très claire. Il n'est, en tous cas, ni plus ni moins efficace que le lavage gastrique dans la plupart des situations toxiques aiguës ; en revanche, il est simple à administrer et présente peu d'effets secondaires. La raison pour laquelle il remplace le lavage gastrique dans de très nombreuses situations ne repose néanmoins sur aucun argument scientifique. Il n'est pas indiqué lorsque des produits non carbo-adsorbables ont été ingérés, comme par exemple les acides, les bases, les alcools et glycols, les métaux lourds, les cyanures, le lithium. Bien que mentionnée ici, l'administration de charbon à doses répétées est plus une technique d'épuration extracorporelle qu'une technique d'épuration digestive. Qualifiée de « dialyse intestinale », elle s'applique en effet aux substances qui suivent un cycle entéro-hépatique ou entéro-entérique comme la théophylline, le phénobarbital ou la carbamazépine. Là encore, les preuves de son efficacité ont été obtenues lors d'analyses pharmacocinétiques réalisées chez le volontaire sain (diminution significative de la demi-vie d'élimination). Bien que très séduisante au plan conceptuel, son efficacité en clinique humaine n'est pas prouvée.

L'épuration rénale

La diurèse forcée, qu'il s'agisse de diurèse osmotique, de diurèse forcée alcalinisante ou acidifiante, est un des mythes tenaces de la toxicologie clinique. Tenace et insidieux. Sans aller jusqu'à des perfusions de 6 à 8 litres par jour, beaucoup pensent encore que des perfusions permettant d'assurer une diurèse quotidienne supérieure à 3 L/24 h sont plus favorables à l'évolution qu'une perfusion banale juste nécessaire aux apports hydro-électrolytiques d'un sujet à jeun, ou a fortiori qu'une absence de perfusions. Il faut être très clair. La plupart des toxiques ont un métabolisme hépatique exclusif, le volume de la diurèse n'a donc aucune incidence sur leur épuration. En revanche, le volume de la diurèse est bien sûr le reflet de l'état hémodynamique et d'hydratation du sujet, et donc le témoin de l'efficacité du traitement symptomatique et du bon contrôle des fonctions vitales. L'intérêt de l'épuration rénale suppose en effet qu'une proportion significative du toxique est éliminée sous forme active par voie rénale et que la clairance totale spontanée du toxique est basse. L'amélioration de l'épuration par augmentation du volume de la diurèse ou manipulation du pH urinaire ne concerne ainsi qu'un très petit nombre de produits, comme, par exemple, le phénobarbital, l'aspirine, ou les herbicides chlorophénoxy [\[21\]](#) [\[22\]](#). Le passage de la démonstration toxicocinétique à la pratique clinique est toutefois discutable et ne présente pas toujours un

intérêt évident. Même dans le cas le plus démonstratif de l'épuration rénale de l'aspirine par une diurèse alcaline, la situation pratique d'une intoxication grave par l'aspirine peut faire passer cette méthode d'épuration au second plan derrière l'urgence de la correction des défaillances vitales : épuisement respiratoire, troubles de l'équilibre acidebase, déshydratation aiguë. La diurèse forcée acidifiante est parfois recommandée dans l'intoxication aiguë par les amphétamines ou la quinine ; cette pratique est pourtant considérée comme obsolète depuis longtemps déjà. La diurèse saline est parfois recommandée dans l'intoxication par le lithium, sans que l'on dispose de preuves définitives de son efficacité.

L'épuration extrarénale

Seules seront envisagées ici l'hémodialyse et l'exsanguino-transfusion. Aucune autre technique d'épuration extrarénale n'a de place en toxicologie clinique actuellement. Ainsi, par exemple, tous les spécialistes s'accordent à dire que l'hémoperfusion, longtemps présentée comme une des techniques d'épuration performante en toxicologie, est obsolète. Compte tenu du coût, des risques et de la lourdeur de mise en œuvre de ces techniques, une technique d'épuration extrarénale doit répondre à plusieurs critères : augmenter de façon significative l'élimination du toxique (impact toxicocinétique), améliorer notablement l'évolution de l'intoxication (impact toxicodynamique), apporter un réel bénéfice par rapport au traitement symptomatique ou antidotique [23] [24] [25] [26]. La notion d'impact toxicodynamique est capitale. Elle sous-entend clairement qu'il doit exister non seulement une relation évolutive entre le taux sanguin du toxique et la gravité de l'intoxication, mais aussi une relation entre le taux sanguin du toxique et sa concentration dans les organes cibles. L'exemple du paraquat est particulièrement démonstratif. Cet herbicide très toxique atteint sa cible pulmonaire très rapidement, dès les premières heures de l'intoxication ; bien que l'hémodialyse soit a priori efficace pour épurer le paraquat sanguin, sa mise en œuvre interviendrait trop tard dans le cours de l'intoxication.

L'hémodialyse

Les progrès de l'analyse toxicologique ont largement contribué à une meilleure indication de l'hémodialyse en toxicologie. Alors que les indications de l'hémodialyse ont pu reposer autrefois sur la seule notion de dialysance du toxique, quelques paramètres plus « sérieux » doivent être pris en compte actuellement, de façon impérative. L'idée générale est simple : l'épuration ayant lieu par l'intermédiaire du sang ou du plasma, plus le taux sanguin ou plasmatique du toxique est élevé, plus grande sera l'efficacité de l'épuration. Le taux sanguin est directement lié à la plus ou moins grande diffusion tissulaire du toxique, exprimée par le volume de distribution. Ainsi, outre le fait que l'hémodialyse ne concerne, par son principe, que des substances hydrosolubles de faible poids moléculaire, les principaux paramètres cinétiques à prendre en compte sont le taux sanguin du toxique et son volume de distribution. De plus, comme seule la fraction libre du toxique peut dialyser, sa liaison aux protéines doit être la plus faible possible. Enfin, une demi-vie d'élimination assez longue permet la mise en route de l'hémodialyse et laisse ainsi espérer une meilleure efficacité. Schématiquement, l'hémodialyse est donc d'autant plus efficace que le taux sanguin du toxique est élevé, sa diffusion tissulaire peu importante et la liaison aux protéines faible. L'hémodialyse ne peut s'appliquer de façon bénéfique et indiscutable qu'à un petit nombre d'intoxications, principalement par le méthanol, l'éthylène-glycol, le lithium (*tableau III*) [26] [27] [28]. Dans le cas des intoxications par méthanol et éthylène-glycol, l'hémodialyse présente également un intérêt évident pour le traitement et le contrôle des troubles métaboliques associés (acidose

métabolique, insuffisance rénale). L'hémodialyse intervient en complément du traitement antidotique (fomépipzole, éthanol) dans les intoxications par l'éthylène-glycol et le méthanol.

Tableau III. Indications de l'hémodialyse.		
	Indications	Traitements associés/Commentaires
Méthanol	Troubles visuels, coma, ou acidose métabolique, ou taux sanguin de méthanol > 0,5 g/L, ou formates sanguins > 200 mg/L	Éthanol ou fomépizole (en cours d'évaluation) Correction de l'acidose métabolique Trou anionique et trou osmolaire sont de bons témoins de la présence du toxique dans le sang
Éthylène-glycol	Acidose métabolique, ou insuffisance rénale, ou taux sanguin d'éthylène-glycol > 1 g/L	Éthanol ou fomépizole (en cours d'AMM) Correction de l'acidose métabolique Trou anionique et trou osmolaire sont de bons témoins de la présence du toxique dans le sang
Lithium	Intoxication grave, « définie » par les critères suivants : · intoxication chronique ou aiguë sur chronique · coma, convulsions, détresse respiratoire, insuffisance rénale · lithémie > 4 mmol/L · rapport Li érythrocytaire/Li plasmatique élevé · demi-vie sanguine augmentée	Il n'y a pas de consensus sur les indications d'hémodialyse. La décision est prise sur un ensemble de critères clinico-cinétiques Les séances d'hémodialyse doivent être répétées (effet rebond) La diurèse saline est proposée dans les intoxications de gravité modérée

L'exsanguino-transfusion

Bien que ne présentant pas d'intérêt en tant que technique d'épuration des toxiques, l'exsanguino-transfusion doit être citée ici. Elle représente non seulement le traitement des hémolyses intravasculaires d'origine toxique, mais aussi celui des méthémoglobinémies graves ne répondant pas au traitement spécifique par le bleu de méthylène. L'exsanguino-transfusion est ainsi le traitement d'urgence des intoxications aiguës graves par les chlorates de sodium ou de potassium qui associent précisément hémolyse et méthémoglobinémie [29].

RÉFÉRENCES

1 Baud F, Barriot P, Riou B. Les antidotes. Paris : Masson ; 1992.

- 2 Jacobsen D. Relative efficacy of antidotes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995 ; 33 : 705-8.
- 3 Baud F, Lapostolle F. Mécanisme d'action, indications et modalités d'administration des antidotes. In : Jaeger A, Vale A, éd. *Intoxications aiguës*. Paris : Elsevier ; 1999. p. 179-94.
- 4 Riou B, Baud FJ. L'hydroxocobalamine. *JEUR* 1997 ; 2 : 68-75.
- 5 Bismuth C, Salib P, Benaïssa L. Immunotoxicothérapie. *Rev Prat* 1997 ; 47 : 754-9.
- 6 Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine Fab fragments. *N Eng J Med* 1995 ; 332 : 642-5.
- 7 Mahieu P, Lauwerys R, Hantson P. Place des antidotes dans le traitement des intoxications aiguës par les métaux et leur dérivés. *JEUR* 1993 ; 6 : 26-34.
- 8 Bismuth C, Cantineau JP, Pontal P, et al. Priorité de l'oxygénation dans l'intoxication cyanhydrique. *J Toxicol Med* 1984 ; 4 : 107-21.
- 9 Jaeger A, Flesch F. Les intoxications aiguës : épidémiologie, diagnostic et traitement. In : Jaeger A, Vale A, éd. *Intoxications aiguës*. Paris : Elsevier ; 1999. p. 13-34.
- 10 Bismuth C. Les antidotes. Ils sont réservés à certaines indications pour lesquelles leur efficacité est remarquable. *Rev Prat* 1992 ; 162 : 63-70.
- 11 Lheureux P, Even-Adin D, Askenazi R. Current status of antidotal therapies in acute human intoxication. *Acta Clin Belg* 1990 ; 45 (Suppl 13) : 29-47.
- 12 Blake DR, Bramble MG, Grimley EJ. Is there excessive use of gastric lavage in the treatment of self-poisoning? *Lancet* 1978 ; ii : 1362-4.
- 13 Proudfoot AT. Abandon gastric lavage in the accident and emergency department? *Arch Emerg Med* 1984 ; 2 : 65-71.
- 14 Jawary D, Cameron PA, Dziukas L, Mc Neil JJ. Drug overdose - reducing the load. *Med J Aust* 1992 ; 156 : 343-6.
- 15 Krenzelok EP, Dunmire SM. Acute poisoning emergencies - Resolving the gastric contamination controversy. *Postgrad Med* 1992 ; 91 : 179-86.
- 16 Danel V, Baud F. Comparaison de l'efficacité des différentes méthodes d'épuration digestive chez l'adulte. In : Baud F, éd. *Réanimation des intoxications aiguës*. Paris : Masson ; 1995. p. 49-57.
- 17 Lejonc JL, Elkharrat D, Lapandry C, Leblanc JP, Robert R, Saint Martin J, et al. Épuration digestive lors des intoxications aiguës. *Réanim Urgence* 1993 ; 2 : 169-75.
- 18 Krenzelok EP, McGuigan M, Lheureux P. Position statement: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997 ; 35 : 699-709.
- 19 Vale JA. Position statement: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997 ; 35 : 711-9.

- 20 Chyka PA, Seger D. Position statement: Single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997 ; 35 : 721-41.
- 21 Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JAJH, Johnstone AF, Proudfoot AT. Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *Br Med J* 1982 ; 285 : 1383-5.
- 22 Garrestson LK, Geller RJ. Acid and alkaline diuresis when are they of value in the treatment of poisoning. *Drug Saf* 1990 ; 5 : 220-32.
- 23 Bismuth C. Biological valuation of extracorporeal techniques in acute poisoning. *Acta Clin Belg* 1990 ; 45 (Suppl. 13) : 20-8.
- 24 Tirot P, Harry P. Limites de l'épuration extrarénale en toxicologie aiguë. In : Baud F, éd. *Réanimation des intoxications aiguës*. Paris : Masson ; 1995. p. 57-62.
- 25 Danel V, Bismuth C. Management of acute poisonings. In: Descotes J, ed. *Human Toxicology*. Amsterdam: Elsevier; 1996. p. 5-24.
- 26 Jaeger A. Épuration des toxiques au cours des intoxications aiguës : méthodes et indications. In : Jaeger A, Vale JA, éd. *Intoxications aiguës*. Paris : Elsevier ; 1999. p. 162-78.
- 27 Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisoning. Mechanisms of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986 ; 1 : 309-14.
- 28 Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Clin Toxicol* 1993 ; 31 : 429-47.
- 29 Danel V. Méthémoglobinémies toxiques. In : Baud F, éd. *Réanimation des intoxications aiguës*. Paris : Masson ; 1995. p. 214-21.