|  |
| --- |
| Intoxications graves : Conduite à tenir |

*Introduction :*

*Les intoxications restent une cause importante d’hospitalisation des sujets jeunes. Il faut cependant noter que les intoxications, accidentelles ou volontaires, des personnes âgées augmentent constamment. L’opposition classique entre intoxication volontaire et accidentelle est maintenant remplacée par des notions plus complexes mais aussi plus réalistes : suicide, surdose sans volonté réelle de mort, intoxications auto ou hétéro-infligées, effets secondaires de médicaments et de substances récréatives, intoxications accidentelles.*

*L’approche médicale du patient intoxiqué doit rester clinique avec une primauté du traitement symptomatique. Les indications et les modalités de décontamination gastro-entérale sont maintenant parfaitement et clairement définies. Les antidotes ont encore fait des progrès et certains d’entres eux doivent être considérés comme des médicaments de première ligne. Le rôle essentiel des centres antipoison doit être souligné en raison de la recrudescence des principes actifs à l’origine d’intoxications et des interactions complexes tandis que des services de réanimation spécialisés dans la prise en charge des intoxications offrent une chance supplémentaire d’évolution favorable grâce à de nouveaux antidotes et à des techniques d’exception comme l’assistance circulatoire lors des intoxications par des médicaments à effet stabilisateur de membrane, causes fréquentes d’intoxication.*

I/ Intoxications graves : Epidémiologie, définition, critères d’admission en réanimation

1. Qu’est-ce qu’une intoxication grave

Une intoxication se définit comme grave devant la nécessité d’une surveillance continue, en raison de la quantité importante de substance à laquelle le patient a été exposé, des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, instabilité hémodynamique ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque) ou du terrain sous-jacent (lourdes comorbidités, âgé très avancé ou nourrisson. Les intoxications graves doivent être admises en réanimation.

1. Comment apprécier la gravité d’une intoxication

La gravité d’une intoxication peut être liée directement aux effets du toxique ou aux complications non spécifiques de l’intoxication.

L’évaluation du pronostic d’une intoxication doit tenir compte des caractéristiques du toxique, de la dose supposée ingérée, de la formulation (libération prolongée), de l’intoxiqué (âge et comorbidités), du délai entre l’ingestion et la prise en charge, de l’apparition retardée des symptômes (métabolisme activateur) ainsi que de la survenue de complications.

Un patient asymptomatique lors de la découverte ou à l’arrivée à l’hôpital peut néanmoins être gravement intoxiqué.

L’évaluation de la gravité doit tenir compte de l’association de toxiques en raison de l’existence d’effets additifs ou synergiques. Il n’y a pas de relation directe entre la profondeur d’un coma présumé toxique et le pronostic de l’intoxication.

1. Critères d’admission en réanimation / urgences médicales en fonction des toxiques

L’admission aux urgences médicales ou en réanimation des intoxications par psychotropes est en particulier indiquée :

* Pour l’intoxication par les benzodiazépines, chez le sujet âgé ou insuffisant respiratoire ;
* Pour les barbituriques, en raison du risque de coma prolongé ou d’arrêt respiratoire d’apparition brutale (barbituriques d’action rapide) ;
* Pour les neuroleptiques, en raison du risque de troubles de la repolarisation voire de la conduction ;
* Pour le méprobamate, en raison du risque de choc d’allure vasoplégique ou cardiogénique ;
* Pour le lithium, chez le sujet préalablement traité ou en cas de surdosage.

Les intoxications par produits caustiques doivent être admises en réanimation en raison des risques élevés de perforation, d’abdomen chirurgical et d’hémorragies digestives voire d’état de choc.

Les toxiques à l’origine d’une surmortalité sont les cardiotropes et notamment ceux avec effet stabilisant de membrane. Toute intoxication par cardiotrope doit être admise en réanimation.

Les intoxications aigües par les antidépresseurs polycycliques sont potentiellement graves, en raison du risque de convulsions, d’arythmie ventriculaire et de défaillance myocardique. Le principal facteur pronostique est l’élargissement des complexes QRS.

En l’absence de symptômes, la sévérité potentielle d’une intoxication aiguë au paracétamol en prise unique doit être évaluée par la mesure du taux de paracétamol dans le sang faite au-delà de la 4e heure après l’ingestion et interprétée en fonction du délai écoulé depuis la date d’ingestion sur le normogramme de Rumack et Matthew.

Les critères pronostiques de l’intoxication salicylée chez l’adulte et l’enfant sont les troubles neurologiques, la profondeur de l’acidose et la salicylémie supérieure à 500 mg/l.

4- Rôle des centres anti-poisons (C.A.P.)

Les centres anti-poisons doivent servir de centre d’informations et de toxicovigilance pour :

* Identifier des situations à risque ou d’intérêt en termes de santé publique ;
* Recenser des toxiques nouveaux ou inconnus, qui, à partir des symptômes observés, pourraient permettre d’orienter une recherche toxicologique au laboratoire;
* Evaluer les effets de mesures préventives (comme la réglementation d’une prescription ou de sa vente).

II/ Les toxidromes

1. Définition

Un toxidrome, ou *syndrome d’origine toxique*, est un ensemble de symptômes cliniques, biologiques et/ou électrocardiographiques évocateur d’une pathologie toxique. Ces symptômes sont la conséquence directe de l’action toxicodynamique des xénobiotiques. Un toxidrome représente le tableau caractéristique, typique d’une intoxication ; il n’est en aucun cas spécifique d’une étiologie toxique. Une poly-intoxication ou des complications non spécifiques peuvent modifier le tableau clinique. Une même classe médicamenteuse ou un même produit peut induire un ou plusieurs toxidromes.

L’intérêt de connaitre les principaux toxidromes est de pouvoir évoquer une pathologie (qui devra être confirmée), un mode d’action et d’envisager l’utilisation d’antidotes. Des diagnostics différentiels devront être évoqués devant un tableau polymorphe quand le diagnostic d’intoxication (circonstances et interrogatoire) n’est pas évident.

L’approche clinique d’un intoxiqué doit être orientée par la recherche de toxidromes. L’examen clinique doit être systématique, rigoureux, évalué plusieurs fois et consigné par écrit. L’ECG est systématique pour toute intoxication.

1. Orientation devant un coma toxique

L’origine toxique d’un coma peut être évoquée devant l’absence de signe de focalisation (tonus, motricité, pupilles). Ci-dessous quelques exemples de symptômes vous permettant d’évoquer une classe pharmacologique ou un médicament en particulier :

* un coma calme : benzodiazépines et assimilés, phénobarbital, méprobamate, phénothiazines sédatives, opiacés, phénytoïne, valproate de sodium ;
* un coma agité : antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, substances hypoglycémiantes ;
* une hypotonie : benzodiazépines, phénobarbital, méprobamate ;
* une hypertonie : antidépresseurs tricycliques, phénothiazines, substances hypoglycémiantes ;
* des convulsions : antidépresseurs tricycliques, phénothiazines, antihistaminiques, lithium, théophylline, carbamazépine, dextropropoxyphène, amphétamines, cocaïne, substances hypoglycémiantes ;
* des myoclonies : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS), lithium ;
* un myosis serré en tête d’épingle : opiacés ;
* une mydriase (réactive) : antidépresseurs polycycliques, atropine et dérivés, cocaïne, ISRS, amphétamines, antiparkinsoniens ;
* des hallucinations : antihistaminiques, antiparkinsoniens ;
* des troubles hémodynamiques : méprobamate, toxiques à effet stabilisant de membrane, inhibiteurs calciques et βbloquants.

1. Les principaux toxidromes : cités à titre d’exemple pour illustrer le concept

Le **syndrome anticholinergique ou atropinique** doit être évoqué devant un syndrome confusionnel, une tachycardie sinusale, des pupilles dilatées et symétriques, une soif, une sécheresse cutanéo-muqueuse, une rétention d’urines (globe vésical), une absence de bruits de transit intestinal et/ou une hyperthermie. Il doit faire rechercher la piste d’antidépresseurs polycycliques, de certains neuroleptiques, de certains antihistaminiques antiparkinsoniens ou de solanacées (plante : datura).

L’association de troubles de la conduction intra-ventriculaire (élargissement du complexe QRS) et de troubles hémodynamiques doit vous orienter vers les **toxiques à effet stabilisant de membrane** (antidépresseurs tricycliques, chloroquine, certains β-bloquants, anti-arythmiques de classe I, dextropropoxyphène…).

Le **syndrome sympathomimétique** ou adrénergique doit être évoqué devant une agitation, des convulsions, une hypertension artérielle le plus souvent (hypotension dans les formes graves), une tachycardie, une hyperthermie, une hyperglycémie, une hypokaliémie et/ou une hyperleucocytose. Il peut être observé lors des intoxications par la théophylline, les amphétamines ou la cocaïne.

L’association de troubles de la conscience, d’une bradypnée, d’une bradycardie sinusale et d’un myosis serré doit faire évoquer une **intoxication par les opiacés ou des opioïdes** (« *overdose* »).

Le **syndrome malin des neuroleptiques** est un effet secondaire indésirable ou la conséquence d’une intoxication. Il doit être évoqué devant un tableau associant une confusion, une hypertonie généralisée avec hyperréflexie ostéo-tendineuse, des sueurs, une hyperthermie, une instabilité hémodynamique ainsi qu’une rhabdomyolyse.

Le **syndrome sérotoninergique**, effet secondaire indésirable ou conséquence d’une intoxication par un produit pro-sérotoninergique (IMAO, ISRS, inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSNA]…) doit être distingué du syndrome malin des neuroleptiques. En l’absence de l’introduction ou de la modification récente d’un traitement neuroleptique, il doit être évoqué devant l’association d’au moins trois des signes suivants : hypomanie ou confusion, agitation, myoclonies, hyperréflexie, mydriase, hypersudation, frissons, tremblements, diarrhées, incoordination et/ou hyperthermie.

Un **syndrome de sevrage** après arrêt de dérivés de la morphine ou des benzodiazépines doit être recherché en cas d’insomnie, d’hallucinations, d’agitation, de diarrhées, d’une mydriase, d’hyperthermie, de sueurs, de chair de poule, de tachycardie et/ou de crampes.

L’association de troubles sensoriels (dont acouphènes ou hypoacousie), d’une hyperventilation, d’une déshydratation, d’une hyperthermie, de sueurs, d’une alcalose respiratoire ou d’une acidose métabolique doit faire rechercher une **intoxication par l’aspirine et ses dérivés**.

Un **état de mort apparente** avec tracé iso-électrique à l’EEG doit faire éliminer une intoxication aiguë récente par barbituriques, benzodiazépines, carbamate ou chloralose, surtout en présence d’une hypothermie associée.

Une **cyanose cutanéo-muqueuse généralisée** « gris ardoise » sans explication cardio-vasculaire ou respiratoire, non corrigée par l’oxygénothérapie, avec une PaO2 normale, une SaO2 mesurée abaissée doit faire évoquer une méthémoglobinémie : nitrites, dapsone ou métoclopramide chez le nouveau-né.

Un **syndrome cholériforme** doit faire évoquer une intoxication par la colchicine.

III/ Place des analyses toxicologiques

1. Intérêt des analyses toxicologiques

La prise en charge d’une intoxication est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur l’approche clinique. Le bilan biologique prime toujours sur l’analyse toxicologique.

L’analyse toxicologique a pour objectif d’identifier et/ou de doser le toxique ingéré afin de : confirmer ou non l’hypothèse toxique, d’évaluer la gravité de l’intoxication ou de surveiller l’efficacité du traitement. Le dialogue entre le clinicien, demandeur d’examen, et le biologiste qui réalise cet examen est très fortement souhaitable.

En urgence, les examens toxicologiques n’ont d’intérêt que s’ils sont spécifiques et s’ils peuvent être obtenus avec le bilan biologique de routine.

1. Quel type de prélèvement préférer ?

Les analyses doivent être effectuées de préférence dans le sang, qui est le milieu biologique dans lequel la présence et la concentration d’un médicament ou d’une substance illicite sont les mieux corrélées à la toxicité (facteur de gravité ou facteur pronostique).

L’analyse toxicologique dans les urines peut apporter des informations complémentaires sur la consommation des xénobiotiques au cours des 24 à 48h précédant le recueil ou en cas de médicaments ou de substances illicites dont l’élimination sanguine est rapide en raison d’une demi-vie brève et/ou d’une forte fixation tissulaire.

Des prélèvements à visée conservatoire sont indiqués dès l’admission du malade lorsque l’étiologie toxique n’est pas claire ou s’il existe des signes de gravité.

1. Quel dosage et pour quel toxique ?

Le dosage sanguin est indiqué pour les toxiques s’il a une incidence sur la prise en charge. C’est le cas de l’acide valproïque, de la carbamazépine, du fer, de la digoxine, de la digitoxine, du lithium, du paracétamol, des salicylés et de la théophylline.

Pour toute suspicion d’intoxication par le paracétamol, un dosage sanguin doit être effectué.

Le dépistage sanguin des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques, des amphétamines, de la cocaïne et des opiacés n’as pas de place pour la prise en charge en urgence de l’intoxiqué.

La recherche large dans le sang ou les urines de toxiques par méthode chromatographique doit être réservé aux malades avec troubles neurologiques grave ou présentant un coma inexpliqué, en l’absence d’orientation précise.

IV/ Décontamination et élimination des toxiques

1. Les vomissements provoqués

Il n’y a aucune preuve que les vomissements provoqués par le sirop d’Ipéca apportent un bénéfice clinique et cette procédure doit être abandonnée.

1. Le lavage gastrique

Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué de façon systématique après une intoxication aiguë par voie orale car il n’y a aucune preuve qu’il puisse influencer l’évolution clinique. L’indication d’un lavage gastrique doit être discutée en évaluant le rapport risque/bénéfice en cas d’ingestion depuis moins d’une heure d’une quantité de toxiques non carbo-adsorbable (notamment le lithium et le fer) susceptible d’engager le pronostic vital. Elle doit tenir compte de contre-indications liées au produit ou au malade (absence de protection efficace des voies aériennes).

1. Charbon activé

L’administration d’une dose unique de charbon activé ne doit pas être réalisée de façon systématique après une intoxication aiguë par voie orale et doit être discutée en fonction du risque/bénéfice. Elle peut être indiquée lorsqu’elle suit depuis moins d’une heure l’ingestion de quantités toxiques d’une substance carbo-adsorbable. Passé ce délai, aucune donnée ne permet de confirmer ni d’infirmer l’efficacité du charbon activé. L’indication de l’administration de charbon doit tenir compte de la protection des voies aériennes.

L’administration de doses multiples de charbon activé peut être envisagée lorsque le malade a ingéré des formes à libération prolongée ou des quantités de carbamazépine, de dapsone, de digitoxine, de phénobarbital, de quinine ou de théophylline susceptibles d’engager le pronostic vital.

1. L’accélération du transit

Sur la base des études disponibles, il n’y a aucune place pour les laxatifs dans le traitement des intoxications.

Il n’y a aucune évidence que le recours à l’irrigation intestinale modifie le pronostic des malades intoxiqués. Une irrigation peut être indiquée en cas d’ingestion de doses potentiellement toxiques de substances non carbo-adsorbables à résorption retardée ou à enrobage entérique, de même qu’après ingestion de quantités significatives de fer.

1. Alcalinisation des urines

L’alcalinisation urinaire peut être recommandée comme première mesure thérapeutique dans les intoxications salicylées ne justifiant pas une hémodialyse. Dans les intoxications par le phénobarbital, l’alcalinisation urinaire n’est plus recommandée.

1. L’épuration extrarénale

L’hémodialyse est indiquée dans les intoxications aiguës et chroniques cliniquement sévères et associées à une perturbation de l’élimination du lithium (demi-vie sérique augmentée et élimination rénale diminuée). L’hémodialyse est indiquée dans les intoxications sévères par salicylés lorsqu’il existe une acidose métabolique sévère non corrigée par le bicarbonate de sodium. L’intérêt de l’hémodialyse n’a été démontré dans aucune autre intoxication médicamenteuse.

Il n’y a actuellement aucune indication prouvée de l’intérêt de *l’hémodiafiltration* continue dans l’épuration des médicaments.

Dans l’intoxication au lithium, l’hémodiafiltration peut être une alternative à l’hémodialyse lorsque celle-ci n’est pas disponible.

La plasmaphérèse n’a aucune indication pour éliminer des toxiques.

L’exsanguino-transfusion est uniquement indiquée au cours des hémolyses intra-vasculaires et des méthémoglobinémies graves ne répondant pas au traitement symptomatique.

V/ Les antidotes : Vous devez en connaitre les principes généraux et quelques exemples d’antidotes, c’est tout.

1. Principes généraux

L’efficacité d’un antidote, pour les toxiques fonctionnels (benzodiazépines, opiacés, digitaliques) se manifeste par une amélioration de la symptomatologie clinique ou biologique.

Pour les toxiques lésionnels (paracétamol), l’antidote doit être employé avant l’atteinte organique. Dans le cas contraire, même à dose efficace, il peut n’entraîner aucun effet bénéfique.

L’indication d’un antidote doit être discutée en fonction du bénéfice escompté et du risque iatrogène et la modalité d’administration en fonction de la durée d’action respective du toxique et de l’antidote.

1. Flumazénil

Le flumazénil est indiqué dans les intoxications isolées aux benzodiazépines et molécules apparentées (zolpidem, zopiclone) 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 (coma non toxique ou toxique inconnu) ou chez les patients pour lesquels une intoxication par plusieurs substances ne peut être exclue.

Les contre-indications relatives à l’administration de flumazénil se rapportent aux patients qui présentent des antécédents épileptiques ou qui ont ingéré également des agents pro-convulsivants.

L’administration de flumazénil doit être titrée et effectuée sous surveillance clinique. Un schéma possible est l’administration d’une dose initiale de 0,3 mg en une minute, suivie de doses additionnelles de 0,1 mg par minute jusqu’à une dose cumulative de 1 à 2 mg. L’absence de réponse clinique au-delà de 2 mg remet en cause le diagnostic d’intoxication pure aux benzodiazépines.

1. Glucagon

Le glucagon peut être utilisé précocement dans l’intoxication par β-bloquants pour son action chronotrope et inotrope positives.

Il est proposé de débuter par un bolus de 5-10 mg de glucagon suivi d’une perfusion continue (PSE) de 1-5 mg/h. Il ne peut constituer à lui seul le traitement des complications hémodynamiques de l’intoxication.

1. Insuline-glucose

Le traitement par insuline-glucose peut être proposé dans l’intoxication aiguë par inhibiteurs calciques, en complément des autres thérapeutiques.

Un schéma proposé pour l’insuline est l’administration d’un bolus de 10 UI suivi d’une perfusion continue à la vitesse de 0,5 UI/Kg/h. Une mesure horaire de la glycémie est indispensable associée à la surveillance régulière de la kaliémie.

1. Sels de sodium hypertoniques

L’administration de sels de sodium hypertoniques (lactate ou bicarbonate de sodium molaire) est indiquée à la phase précoce des intoxications se manifestant par des troubles de la conduction intra-ventriculaire (QRS élargi) et d’une hypotension. Cependant, cela ne peut constituer le seul traitement des complications hémodynamiques de ces intoxications.

Le schéma proposé est l’administration de doses fractionnées de 100 à 250 ml de bicarbonate de sodium molaire jusqu’à une dose totale maximale de 750 ml avec surveillance stricte de la kaliémie. Les critères d’efficacité sont la correction du QRS et de l’hypotension.

1. N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine a prouvé son efficacité pour prévenir l’hépatotoxicité des intoxications par le paracétamol. La N-acétylcystéine est indiquée au cours des intoxications graves au paracétamol (dose ingérée ≥ 125 mg/kg), confirmée par le dosage de paracétamol interprété sur le normogramme de Rumack et Matthew (zones de toxicité possible ou probable).

Le seuil de toxicité du paracétamol est abaissé en cas d’alcoolisme chronique, de malnutrition, de prise d’inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, de prise répétée de paracétamol, de prise simultanée de bactrim® ou de zidovudine.

Si l’heure d’ingestion du paracétamol est imprécise ou inconnue, il convient de répéter le dosage 4h plus tard pour mesurer la demi-vie plasmatique d’élimination. La demi-vie, de 2-3h, est augmentée en cas d’intoxication et l’hépatite est probable lorsqu’elle dépasse 4h.

Plusieurs protocoles sont applicables chez l’adulte et chez l’enfant :

* Par voie veineuse : 150 mg/kg en une heure, suivie de 50 mg/kg en quatre heures puis de 100 mg/kg sur 16 heures ;
* Par voie orale, en l’absence de vomissements ou d’utilisation de charbon activé : 140 mg/kg suivi de 70mg/kg toutes les 4h pendant 72h.

L’effet protecteur est maximal si l’antidote est administré moins de dix heures après l’ingestion. Si le malade est vu au-delà de 24h ou si des signes d’hépatite cytolytique sont déjà présents, la N-acétylcystéine peut être utilisée selon le même protocole, suivi de 300 mg/kg par 24h jusqu’à la guérison.

Des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir, surtout pendant l’administration de la dose de charge de N-acétylcystéine, particulièrement chez l’asthmatique. Elles sont souvent liées à une administration trop rapide de l’antidote.

1. Naloxone

La naloxone est indiquée dans les intoxications par les morphiniques. Elle est inefficace sur la buprénorphine. Elle peut être prescrite en cas de coma opiacé ou de troubles de conscience d’étiologie inconnue avec bradypnée et myosis serré bilatéral.

La dose initiale est nécessairement empirique (elle doit être recherchée par tâtonnement). Après avoir corrigé une perturbation de l’hématose par une oxygénothérapie ou une ventilation au masque, on peut effectuer une injection IV lente de 0,1 par 0,1 mg (titration), à répéter toutes les 2-3 min jusqu’à la réversibilité de la dépression respiratoire (fréquence respiratoire supérieure à 15/min). En cas d’échec après une dose cumulée de 2 mg, il faut rechercher une autre étiologie au coma. Il n’est pas recommandé de réaliser une antagonisation complète dès le bolus initial, du fait d’un risque de sevrage aux opiacés.

Il est impossible de prédire la durée clinique de l’action antagoniste de la naloxone et une surveillance continue est indispensable après l’injection.

Une perfusion continue est recommandée à la suite du bolus initial s’il existe un risque de re-morphinisation secondaire, en cas d’intoxication avec un morphinique ayant une durée d’action prolongée (méthadone) ou d’héroïne à doses massives (rupture de sachets dans le tube digestif).

1. Bleu de méthylène

Le bleu de méthylène est indiqué dans toute méthémoglobinémie supérieure ou égale à 20% ou associée à des signes d’hypoxie, en l’absence de contre-indications (allergie connue au bleu de méthylène, insuffisance rénale anurique ou déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD]).

La posologie est de 1 à 2 mg/kg (0,1-0,2 ml/kg) en 10 min par voie strictement veineuse. Une deuxième perfusion de 1 mg/kg peut être réalisée, sans dépasser la dose totale de 7 mg/kg.

En cas d’échec du traitement, il convient de suspecter une poursuite de l’absorption du toxique, une sulfhémoglobinémie, une hémolyse associée, un déficit enzymatique congénital en G6PD.

1. Vitamine B6 (pyridoxine)

Le traitement par pyridoxine peut être proposé dans les intoxications à l’isoniazide avec convulsions, en complément des traitements symptomatiques.

La posologie utilisée est de 4 à 6 g/j ou d’un gramme de vitamine B6 par gramme d’isoniazide ingéré chez l’adulte (70 mg/kg chez l’enfant) en perfusion dans du sérum glucosé en 30 min. Elle peut être répétée toutes les 30 min jusqu’à l’arrêt des convulsions.

1. Vitamine K

La vitamine K est indiquée dans les surdosages accidentels en médicaments anti vitamine K (AVK) en cas d’INR supérieur à 5 et avec un accident hémorragique majeur (autre que gingivorragie ou épistaxis).

La posologie proposée est de 1-2 mg de vitamine K1 en IV lent.

Chez les patients traités par AVK, une zone « cible » de l’INR doit être atteinte avec la surveillance de l’INR toutes les 24 heures.

La vitamine K est indiquée dans les intoxications volontaires en médicaments AVK en présence d’un INR supérieur à 5 avec accident hémorragique autre que mineur parmi ces derniers (gingivorragie ou épistaxis) ou d’un INR supérieur à 20 sans manifestation hémorragique. La posologie proposée est de 10 mg de vitamine K1 en IV lent. Elle peut être répétée toutes les 12h.

La correction immédiate d’une complication hémorragique sévère (notamment hémorragie cérébrale) repose sur l’administration d’un concentré de facteur vitamine K dépendant ou à défaut, de plasma frais.

Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l’efficacité des AVK. Si le traitement AVK doit être repris, il faut envisager une période transitoire de traitement par héparine.

1. Diazépam

Pour les intoxications à la chloroquine, un protocole associant ventilation artificielle, adrénaline et diazépam a montré un effet bénéfique en cas de facteurs de mauvais pronostic (pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg, QRS supérieur à 0,10 sec ou troubles du rythme et/ou de la conduction).

1. Anticorps antidigitaliques

L’efficacité clinique des Fab antidigitaliques dans les intoxications par les digitaliques est suffisamment prouvée pour abandonner l’utilisation de l’entraînement électro-systolique dans cette indication.

Une neutralisation équimolaire (un flacon de 80 mg de Fab antidigitaliques neutralise 1 mg de digitalique présent dans l’organisme) est recommandée si présence d’un seul facteur péjoratif suivant :

* arythmie ventriculaire (FV ou TV) ;
* bradycardie sévère inférieure à 40/min résistante à l’injection intraveineuse de 1 mg d’atropine ;
* kaliémie supérieure à 5,5 mmol/l ;
* choc cardiogénique ;
* infarctus mésentérique.

Une neutralisation semi molaire est recommandée en présence d’au moins trois des facteurs suivants :

* sexe masculin ;
* cardiopathie préexistante ;
* âge supérieur à 55 ans ;
* bloc auriculo-ventriculaire quel que soit le degré ;
* bradycardie inférieure à 50/min et résistante à l’injection IV de 1 mg d’atropine ;
* kaliémie supérieure à 4,5 mmol/l.

La nécessité d’une 2e dose d’antidote est fondée sur la réapparition de signes cliniques de redigitalisation associés à un facteur péjoratif (voir ci-dessus).

1. Octréotide

L’octréotide peut être prescrit comme antidote des intoxications par les sulfamides hypoglycémiants réfractaires au resucrage.

Le schéma proposé est l’injection sous-cutanée d’octréotide à la dose de 50 à 100 µg toutes les 8 à 12h dès la constatation d’une hypoglycémie résistante à l’administration de glucosé hypertonique, avec une surveillance des glycémies jusqu’au moins 12h après la 1e injection.

VI/ Prise en charge symptomatique : A retenir

La prise en charge des défaillances vitales est une urgence ; elle ne doit pas être retardée par la réalisation d’examens complémentaires ni par la réalisation d’un traitement évacuateur et/ou épurateur.

1. Complications neurologiques

Les troubles neurologiques d’origine toxique relèvent de plusieurs mécanismes dont la connaissance est primordiale pour la prise en charge des malades intoxiqués. Le pronostic dépend étroitement du mécanisme, fonctionnel ou lésionnel, de l’atteinte du système nerveux central.

Certains troubles neurologiques sont secondaires à des défaillances viscérales (cardio-vasculaires, respiratoires) ou des anomalies métaboliques (hypoglycémie, acidose, hypoxie…) associées, qu’il faut impérativement rechercher et prendre en charge sans délai.

Une étiologie toxique évidente ne doit pas faire exclure une autre origine à l’existence d’anomalies neurologiques.

Un examen neurologique soigneux est indispensable pour évaluer la profondeur du coma, en apprécier sa présentation et rechercher des signes focaux ou de souffrance du tronc cérébral, faisant alors soupçonner une étiologie organique.

Bien qu’il ne soit pas adapté au contexte toxique, le score de Glasgow est utilisé pour apprécier la profondeur du coma et son évolution. Il apporte également une aide à la décision d’intubation, qui ne doit pas, cependant, reposer sur ce seul score.

Le score de Glasgow n’est pas adapté à l’évaluation d’une encéphalopathie toxique car il mésestime la gravité de l’intoxication dans cette situation.

La glycémie capillaire et une chimie des urines (glycosurie, corps cétoniques) doivent être systématiques même si le contexte toxique est évident.

La protection des voies aériennes du sujet intoxiqué est une priorité et constitue un préalable à la réalisation d’un traitement évacuateur (lavage gastrique) et/ou épurateur (charbon activé) si ceux-ci sont indiqués.

Le traitement des convulsions quelle qu’en soit l’origine fait appel aux benzodiazépines en première intention puis aux barbituriques.

Il est impératif de corriger toute anomalie métabolique et/ou une hypoxie profonde associée à l’intoxication et susceptible d’être à l’origine de crises convulsives.

L’administration d’antidotes, comme la naloxone et le flumazénil, est possible lors de la prise en charge de patients intoxiqués présentant des anomalies neurologiques, dans les limites des indications et des conditions d’utilisation recommandées.

L’administration de soluté glucosé hypertonique est indiquée chez tout malade comateux et hypoglycémique, indépendamment de la cause présumée du coma.

L’administration d’oxygène à un sujet intoxiqué ayant des troubles de la conscience est recommandée et doit être effectuée sous surveillance.

1. Complications respiratoires

Une bradypnée doit faire rechercher une intoxication opiacée qui peut être levée par l’administration de naloxone qui améliore, en outre, l’état de conscience.

La distinction entre insuffisance respiratoire de type I ou de type II est importante à faire sur la base de la gazométrie, car elle oriente la prise en chargé initiale. Dans le 1e cas, la priorité est l’amélioration de l’oxygénation ; dans le second, l’assistance ventilatoire doit être instaurée d’emblée.

Les paramètres de surveillance de la ventilation mécanique des malades intoxiqués ne diffèrent pas des autres situations. L’instauration d’une ventilation mécanique nécessite une surveillance initiale continue en raison d’un risque de défaillance hémodynamique (vasoplégie d’origine toxique), d’un barotraumatisme (cocaïne) ou d’un déséquilibre acido-basique.

La ventilation non invasive n’est pas appropriée si la conscience est altérée. L’intubation oro-trachéale est la technique de choix pour assurer la perméabilité des voies aériennes durant l’assistance respiratoire.

Les curares sont indiqués en cas d’hyperthermie maligne ou lorsque l’hypertonie des muscles de la paroi thoracique joue un rôle dans le mécanisme de l’insuffisance respiratoire toxique.

1. Complications circulatoires

Il est impératif de bien isoler les mécanismes de toxicité potentielle : toxicité directe sur le cœur et les vaisseaux ; toxicité indirecte (hypovolémie, hypoxie, troubles métaboliques…).

Un arrêt cardiaque peut survenir très précocement par asystolie, inefficacité cardiaque ou fibrillation ventriculaire. Il nécessite une prise en charge immédiate et prolongée.

En cas de troubles conductifs intra-ventriculaires graves, le bicarbonate de sodium à 8,4% est recommandé à raison de 100 à 250 ml sans dépasser une dose maximale de 750 ml.

Le choc électrique externe est recommandé pour les troubles du rythme ventriculaire graves. En cas de récidive, et notamment pour les toxiques avec effet stabilisant de membrane, la plupart des anti-arythmiques sont contre-indiqués. Une assistance circulatoire doit alors être envisagée.

Le sulfate de magnésium (bolus de 2 g en IV lent, puis entretien de 3 à 20 mg/min est recommandé en cas de torsade de pointe ; l’isoprénaline [Isuprel®)] (1 mg en perfusion à titrer) et l’entraînement électro-systolique en cas de récidive de celle-ci.

Un traitement par β-bloquants (par exemple : esmolol, bolus de 500 µg/kg en 1 min puis 50 µg/kg par minute pendant quatre minutes) est souvent efficace sur les tachycardies induites par la théophylline, les amphétamines et les hormones thyroïdiennes.

L’atropine (0,5 à 1 mg) est le traitement de 1e intention des bradycardies sinusales ou des blocs auriculo-ventriculaires de bas degré. Elle est peu efficace sur les BAV de plus haut degré qui accompagnent fréquemment les intoxications par β-bloquants ou inhibiteurs calciques. Un traitement par β-mimétiques (isoprénaline ou adrénaline) ou un entraînement électro-systolique doit être envisagé.

Les troubles conductifs et rythmiques graves au cours des intoxications par digitaliques sont une indication formelle d’immunothérapie par fragments Fab anti-digitaliques, en complément du traitement symptomatique.

La survenue d’un collapsus ou d’un état de choc est une complication redoutable. La connaissance du mécanisme en cause (hypovolémie, vasodilatation, altération de la contractilité) est fondamentale pour un traitement adapté. Elle justifie, dans les cas les plus sévères, la réalisation d’explorations hémodynamiques invasives ou non.

Le remplissage vasculaire, indiqué en cas d’hypovolémie vraie, doit être réalisé sous monitoring devant la possibilité d’une défaillance cardiaque associée. Un collapsus par vasodilatation nécessite un traitement vasoconstricteur (noradrénaline). Une défaillance cardiaque par atteinte de la contractilité nécessite des amines bêtamimétiques : adrénaline, ou dobutamine. La sévérité de l’état de choc peut nécessiter de fortes doses.

En cas d’échec de ces thérapeutiques, d’arrêt circulatoire persistant ou de choc réfractaire, le recours à une assistance circulatoire doit être discuté.

1. Complications hépatiques

En cas d’hépatite fulminante (encéphalopathie, TP < 30% avec facteur V < 30%, acidose lactique, insuffisance rénale), seule la transplantation peut sauver le malade. Un contact avec un centre de transplantation hépatique doit alors être pris précocement.

VII/ Spécificités pédiatriques

1. Définition et épidémiologie

Une intoxication grave est définie par la nécessité de surveillance de l’enfant en Unité de Réanimation Pédiatrique (URP) en raison : de la quantité potentiellement létale de la substance absorbée ou des symptômes sévères observés (coma, détresse respiratoire, instabilité hémodynamique). Les critères d’admission en URP sont identiques à ceux de la population adulte.

Seules 0,5 à 2% des intoxications médicamenteuses vont nécessiter une prise en charge en URP. Les principaux médicaments responsables d’admission en URP sont les médicaments actifs sur le système nerveux central (sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants, antidépresseurs, morphiniques…). Les médicaments liés le plus souvent à la survenue d’un décès sont les antidépresseurs tricycliques, les anticonvulsivants (barbituriques, valproate de sodium…), les antipyrétiques (paracétamol, aspirine) et les médicaments à base de fer.

Les intoxications graves par médicaments et substances illicites de l’enfant ont une répartition bimodale avec deux pics de fréquence : 36 mois et 14 ans, correspondant respectivement à deux mécanismes : ingestion accidentelle (au domicile ou en hôpital par erreur de dose) et volontaire. Elles ont une prédominance de sexe masculin en cas d’ingestion accidentelle et féminine en cas d’ingestion volontaire. La mortalité est faible, moins de 2% et augmente avec l’âge. L’intoxication est volontiers polymédicamenteuse en cas d’ingestion volontaire.

Chez l’enfant, il est recommandé de se méfier des ingestions à faible dose d’un produit potentiellement mortel (inhibiteurs calciques, clonidine, tricycliques, salicylés, sulfamides hypoglycémiants, opiacés).

1. Spécificités diagnostiques

Il n’existe pas de spécificités pédiatriques ni pour les toxidromes, ni pour la place des analyses toxicologiques.

1. Spécificités pour la décontamination et l’élimination

Les indications de décontamination et d’élimination des toxiques sont identiques à celles de l’adulte. Certaines particularités pédiatriques sont liées aux posologies employées :

* L’emploi du sirop d’ipéca doit être abandonné ;
* Pour le lavage gastrique, utiliser 50-100 ml de liquide isotonique par cycle chez l’enfant et 250-350 ml par cycle chez l’adolescent ;
* Pour le charbon activé, la posologie est de 1 g/kg de poids sans dépasser 75 g toutes les 4 à 6 heures;
* Pour le lavage intestinal, utiliser une solution de polyéthylène glycol avec un débit de 25 ml/kg/h chez l’enfant et de 1,5-2 l/h chez l’adolescent.

1. Spécificités liées aux traitements symptomatiques et aux antidotes

Il n’existe pas de spécificités pédiatriques pour la prise en charge symptomatique.

Les spécificités pédiatriques liées aux antidotes ont trait aux doses utilisées.

La posologie du flumazénil chez l’enfant est de 10 µg/kg en injection IV lente, éventuellement relayée par une perfusion continue de 10 µg/kg/h si l’état clinique de l’enfant le nécessite.

Le recours au glucagon dans l’intoxication pédiatrique par bêtabloquants est indiquée devant une hypoglycémie réfractaire et/ou en cas de dépression myocardique (intoxication massive volontaire le plus souvent) en complément de l’utilisation d’amines vasopressives.

La posologie recommandée de glucagon est :

* En cas d’hypoglycémie réfractaire : injection sous-cutanée, IV ou IM de 0,5 mg pour un poids inférieur à 20 kg et 1 mg pour un poids supérieur à 20 kg ;
* En cas de dépression myocardique : injection S/C, IV ou IM de 0,025 mg à 0,1 mg/kg (sans dépasser 1 mg par injection) puis relais IV à la dose de 0,025 mg/kg/h pendant 5 à 12 heures selon l’évolution clinique.

Dans les intoxications par inhibiteurs calciques, en cas de dépression myocardique, le glucagon peut être utilisé en complément des amines vasopressives à la même posologie que celle recommandée pour l’intoxication grave par les bêtabloquants.

Lors d’une intoxication par sulfonylurées hypoglycémiants chez l’enfant, l’utilisation du glucagon n’est recommandée qu’après échec d’un traitement avec perfusion de sérum glucosé hypertonique titré pour obtenir une glycémie supérieure à 0,6 g/l et injection d’octréotide, si disponible.

La posologie de l’octréotide chez l’enfant est 1-5 µg/kg par jour réparti en quatre injections (maximum : 50 µg/injection). Une administration intraveineuse continue peut être nécessaire et la posologie initiale recommandée est de 15 ng/kg par minute.

1. Spécificités liées aux substances illicites

Les cas d’intoxication festive chez les adolescents commencent à être publiés. Les symptômes cliniques semblent apparaître plus précocement que chez l’adulte (20 à 30 minutes après ingestion). Des convulsions inaugurales seraient plus spécifiques de la population pédiatrique.

VIII/ Particularités des nouvelles drogues

1. Cocaïne

L’hyperthermie liée à l’intoxication par la cocaïne doit être rapidement jugulée par le refroidissement. Les benzodiazépines peuvent également y contribuer.

Le traitement de première intention des états d’agitation et des convulsions est les benzodiazépines.

Dans le traitement médicamenteux de l’HTA secondaire à la consommation de cocaïne, les β-bloquants sont contre-indiqués.

Les syndromes coronariens aigus ne relèvent pas de traitements spécifiques.

Les médicaments potentiellement synergiques avec la cocaïne, comme les sympathomimétiques, les vasoconstricteurs, les antidépresseurs tricycliques, les anticholinergiques, les anesthésiques locaux, le pancurorium, la kétamine et la naloxone, doivent être évités.

1. Opiacés

Pour les intoxications par opiacés ou opioïdes, deux modalités de prise en charge peuvent être envisagés : intubation et ventilation mécanique ou naloxone (buprénorphine exclue).

Pour les intoxications par héroïne et méthadone, la naloxone est efficace et permet d’éviter l’intubation. Pour la méthadone, un traitement d’entretien et une surveillance prolongée sont indispensables.

1. Autres produits
2. Datura

Une intoxication aiguë par le datura, plante consommée pour ses propriétés hallucinogènes à des fins récréatives, doit être évoquée devant un syndrome anticholinergique ou un coma convulsif. La prise en charge est symptomatique avec notamment des benzodiazépines. L’utilisation de la physostigmine est controversée. La décontamination digestive n’est pas évaluée.

1. Psilocybes

Les psilocybes sont des champignons hallucinogènes consommés dans un but addictif. Les symptômes apparaissent après 30 minutes, durent pendant deux à quatre heures, puis rétrocèdent généralement en une douzaine d’heures. Des convulsions peuvent apparaître en cas de prise massive. Le traitement est symptomatique.

IX/ Prise en charge psychiatrique

L’intoxiqué doit faire l’objet d’une surveillance adaptée et sécurisée dans un service de réanimation, à cause d’un risque de récidive rapide, même s’il est rare.

Le contact avec l’entourage doit être facilité ; il a lieu sous la vigilance des soignants. Les visites sont acceptées sous réserve de l’accord du patient.

Tout patient hospitalisé en réanimation pour une ingestion médicamenteuse volontaire doit être évalué par un psychiatre dès que son état le permettra, dans des conditions favorables respectant notamment la confidentialité.

Une agitation, un comportement agressif ou une anxiété doivent être prises en charge (anxiolytique, 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.

Les groupes à risque font l’objet d’une évaluation psychiatrique soigneuse avec une indication d’hospitalisation spécialisée plus fréquente. Il s’agit des situations suivantes :

* Pathologie psychiatrique ;
* Récidives et notamment récidives rapprochées ;
* Enfants et adolescents ;
* Personnes âgées ;
* Isolement social ;
* Conduites addictives chroniques associées ;
* Antécédents familiaux ;
* Pathologie organique chronique invalidante.

|  |
| --- |
| Causes fréquentes d’acidose lactique |
| * Collapsus cardiovasculaire * Convulsions généralisées et répétées * Cyanure * Metformine * Intoxication grave par le paracétamol (avant la phase d’insuffisance hépato-cellulaire) * Propylène glycol * Salicylés * Insuffisance hépato-cellulaire * Infections |

Annexe n°1

|  |
| --- |
| Toxiques fréquemment rencontrés à l’origine de convulsions |
| * Hypoglycémiants toxiques * Anticholinergiques * Antihistaminiques * Antidépresseurs tri ou tétracycliques * Chloroquine * Salicylés chez l’enfant * Chloralose * Crimidine * Lithium * Antitussifs (clobutinol) * Cocaïne * Amphétamines * Monoxyde de carbone * Sevrage en benzodiazépines * Intoxication à l’eau des potomanes |

Annexe n°2

|  |
| --- |
| Médicaments possédant, à dose thérapeutique ou toxique, un effet stabilisant de membrane |
| * Tous les antiarythmiques de la classe I de Vaughan Williams : flécaïnide, disopyramide, cibenzoline, propafénone (quinidine, lidocaïne, procaïnamide). * Certains β-bloquants : essentiellement le propranolol et l’acébutolol (nadoxolol, pindolol, penbutolol, labétalol et l’oxprénolol). * Les antidépresseurs polycycliques : amitriptyline, clomipramine (anafranil®), maprotiline. * Les antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne. * Les phénothiazines, particulièrement la thioridazine (Melleril®) * Des antalgiques comme le dextropropoxyphène. * Des antipaludéens comme la chloroquine ou la quinine. * Un stupéfiant : la cocaïne. |

Annexe n°3