

Intoxications graves en réanimation: prise en charge, traitement évacuateur, épurateur, antidotique

C.Tournoud

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Strasbourg

DESC Réanimation 10 janvier 2018

Cap-TV

Strasbourg

03 88 37 37 37





Définition

Intoxication grave si nécessité de surveillance rapprochée :

- ▶ quantité importante de toxiques ingérés
- ▶ type de toxiques ingérés
- ▶ des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, instabilité hémodynamique, troubles de conduction....)
- ▶ du terrain: âge avancé, comorbidités

Apprécier la gravité d'une intoxication:

- Type de toxique ingéré (ex: inhibiteur calcique, amanites phalloïdes)
- Association de toxiques (synergie, addition)
- Dose supposée ingérée, de la formulation (LP)
- Délai entre ingestion et admission
- Effets du toxique connus (ex: cytolyse hépatique d'aggravation rapide et paracétamol)
- Complications non spécifiques de l'intoxication: (ex: encéphalopathie hépatique)
- Pas de relation entre profondeur du coma et pronostic de intoxication (ex: éthanol)
- Scores de réanimation : APACHE, IGS II mal adaptés
- Poison Severity Score



Prise en charge

- ▶ Sur anamnèse, toxidrome et signes ECG et /ou biologiques..... Indication de réanimation
- ▶ Le traitement est toujours préférentiellement symptomatique
- ▶ Ensuite, questions?
 - épuration digestive?
 - antidotes?
 - épuration extrarénale?



Cas clinique 1

- ▶ Homme de 32 ans, prise en charge à H24
- ▶ hospitalisé pour vomissements itératifs
- ▶ Avoue avoir ingéré 10 feuilles de laurier rose et de 10 feuilles de digitale 24 heures auparavant
- ▶ Est allé cueillir la digitale dans les Vosges et avait un laurier rose en pot: renseignements sur toxicité pris sur internet
- ▶ Quel est votre conduite à tenir?



Digitalis purpurea



Nerium oelander



Suite

- ▶ A l'arrivée aux Urgences: bradycardie sinusale à 30/mn avec sous décalage de ST sans BAV
- ▶ TA à 114/55
- ▶ Répond à Atropine mais transitoirement
- ▶ Le lendemain matin: état idem: nausées, bradycardie à 30/mn
- ▶ Digoxinémie à 0,6 ng/ml
- ▶ Petite aggravation fonction rénale (creat à 148 $\mu\text{mol/L}$)
- ▶ Suivi de l'intoxication? Dosages? Traitement proposé?



Suite

- Réa contactée ne souhaite pas prendre patient initialement car bonne tolérance hémodynamique
- Patient revu à J3 par autre réanimateur: toujours nauséux et bradycarde MAIS rythme non sinusal avec troubles de conduction depuis le début avec bloc sinusal et pauses de 1 à 2 complexes
- Décision administration Ac antidigitaliques
- Pas effet
- Bradycardie à 30 persistante à J6 mais sinusale avec accélération rythme cardiaque à 60 quand se réveille. Transfert en USIC: récupération rythme normal à J10
- Dosages: digitoxine H 36 59,5 ng/ml (N: 20 à 40 ng/ml)
- Oléandrine 1,45 ng/ml (T: 10 ng/ml)



Plantes: difficultés

- ▶ Digitale: nombreux hétérosides cardiotoniques: digitoxine, digoxine, digitoxigénine, gitoxigénine, gitaloxigénine, purpureaglycoside A
- ▶ 1 feuille fraîche peut contenir 0,6 à 4,8 mg hétérosides
- ▶ Laurier rose: cardénolides dont oléandrine; digitalinum verum (proche gitoxigénine)
- ▶ dose létale environ ≥ 10 feuilles

Analyses toxicologiques: rappel

- ▶ Devenues plus rares
- ▶ Intérêt:
 - diagnostic: coma inexpliqué et acidose métabolique/dosage méthanol
 - confirmer l'hypothèse toxique, évaluer la gravité de l'intoxication, un surdosage: ex; accident thérapeutique avec accumulation Cordarone, Sactal...chez personne âgée
 - pronostic: concentration toxique létale
 - thérapeutique: paracétamolémie et diagramme de Rumack. indications du traitement
 - scientifique : intox rares, peu documentées, en vu de publications (à noter: cas non décrit dans la littérature ne veut dire n'étant jamais survenu mais non publié: cas ++ en toxico. Problème: pas de grandes séries.)
- ▶ - sur quoi? Ou ? Quel délai? Contact CAP
- ▶ - (identification champignons, plantes: mycoliste, phytoliste/CAP)



Prise en charge

- ▶ Traitement symptomatique prime
- ▶ Se poser question:
 - ▶ 1) évacuation digestive
 - ▶ 2) antidotes
 - ▶ 3) épuration extra rénale et rénale

Evacuation digestive

- Indications et contre-indications à connaître
- Intérêt? Rappel: ne pas nuire
- Principes de décontamination gastro-intestinale
- « Principe de précaution »
- Attitude quasi systématique dans les années 90 (lavage gastrique, charbon activé) (basée sur les données années précédentes; barbituriques..)
- Conférence de consensus de la SRLF en nov 1992
- Prises de position communes de l'AACT et de l'EAPCCT en 1997 et 2004
- Réactualisation partielle de l'EAPCCT en 2013
- Différentes techniques de décontamination. Bénéfice réel apporté?



Élimination digestive

- Ne diminue pas par la gravité immédiate d'une intoxication.
- But: diminution de la gravité potentielle
- Bases: diminuer la pénétration du toxique dans l'organisme et augmenter son élimination

2 situations opposées à considérer:

- Intoxication paucisymptomatique par toxiques fonctionnels
- Intoxication symptomatique par toxiques lésionnels ou fonctionnels à forte toxicité potentielle et prise en charge précocément



Lavage gastrique

- ▶ Ingestion aiguë récente d'un toxique lésionnel ou de toxiques fonctionnels à fort potentiel »toxique »
- ▶ Toxiques non adsorbés par le CA: alcools toxiques, fer, plomb, lithium
☞ place limitée du LG actuellement
- ▶ Contre-indications
 - liées au toxique: produits moussants, produits caustiques, hydrocarbures et solvants
 - liées au patient:
 - troubles de conscience chez patient non intubé
 - atcd de chir gastrique, ulcère gastrique évolutif, varices oesophagiennes, occlusion intestinale
 - instabilité hémodynamique



Lavage gastrique (suite)

► Limites

Délai trop long (cas absorption rapide: sirop, méd effervescents =importance de la forme galénique, délai ingestion/lavage....)

Persistence de débris médicamenteux dans estomac

Peu d'action sur les conglomérats (méprobamate, aspirine...)

Poursuite de l'absorption du médicament

► Complications

vomissements ++, diarrhées, perforations œsophage ou estomac

inhalation, détresse respiratoire (à noter pneumopathies sévères au CA)

convulsions, troubles hydroélectrolytiques, arythmies

Problème: qui sait faire? Qui a le matériel?

Charbon activé: dose unique

- Administration de CA: adulte 50 gr, enfant 1 gr/kg (≤ 50 gr)
- Action: disponibilité médicaments et autres toxiques par absorption et prévention de absorption après cycle entérohépatique
- Etudes surtout sur volontaires sains: réduction absorption 47% dans 30 mn, 21 % dans 180 mn.
- Contre indications
 - produits non carbo-adsorbables (acides et bases, alcools et glycols, métaux lourds, cyanure, lithium...), produits moussants, caustiques, hydrocarbures
 - troubles de conscience
- Complications

vomissements, inhalation
- Indications
 - Ingestion d'une quantité potentiellement toxique de substance carbo adsorbable jusqu'à 1 h avant. Au-delà? À discuter pour formes LP

Charbon activé: doses répétées

- ▶ Protocole: 50 gr/4 h , enfant 1gr/kg/4h
- ▶ Action: ☀ élimination. Plus une technique épuration extra rénale.
- ▶ Indications
 - Pour substances ayant une $\frac{1}{2}$ vie longue et un petit VD et qui ont un cycle entérohépatique ou entéroentérique: théophylline, phénobarbital, carbamazépine, dapsoné, quinine et quinidine
 - pour médicaments forme prolongée
- ▶ Intérêt
 - ↯ Valeurs clairance obtenues comparables à celles HD ou hémoperfusion
 - ↯ Démonstré pour ces molécules, pour d'autres? Intérêt également dans els intox à la digoxine

Comparaison charbon activé répété (CAR), hémodialyse (HD) et hémoperfusion (HP)

	T1/2 plasmatique (h)		Clairance (ml/min)			
	Spontanée	Avec CAR	Spontanée	Avec CAR	HP	HD
Carbamazépine	19	9	16-64	103-113	80-130	
Dapsone	77-88	11-13				
Phénobarbital	93	36	10	84	84	60
Quinine	26	8				
Théophylline	8-23	3-6	50	100	90-225	33-88

D'après Jaeger A, Intoxications aiguës, Elsevier, 1999



Irrigation intestinale

- ▶ Action: instiller une grande quantité de liquide isotonique dans le tube digestif afin d'en évacuer le contenu le plus rapidement possible pour prévenir et limiter l'absorption
- ▶ Posologie: SNG. 25 ml/kg/h sans dépasser 1.5 à 2 l/h de PEG pendant 24 h (liquide rectal clair)
- ▶ Contre indications: troubles de conscience, corrosifs, hydrocarbures, instabilité hémodynamique, occlusion
- ▶ Complications: inhalation
- ▶ Indications: substances non carboadsorbables
 - ▶ Intox fer, plomb, métaux, lithium, médicaments à forme prolongée (potassium, théophylline...)
 - ▶ Body packers (héroïne, cocaïne...)

Autres moyens?

- Cathartiques

- laxatifs osmotiques, salins? abandonnés

- Sodium polystyrène sulphonate (Kayexalate®)

- Intérêt dans l'intoxication par lithium LP ? : prévient l'absorption et augmente l'élimination. Surtout en cas d'intox aiguë/chronique

Problème des conglomérats : connu avec certaines molécules
(méprobamate, aspirine...)

Plus fréquents en pratique. Intérêt de la fibroscopie pour fragmentation en cas de retard de réveil et/ou de réascension des concentrations plasmatiques. Couplée à LG? CA?

Les antidotes

- Nombreux et en même temps ...peu nombreux
- Modes d'action et efficacité très différents
- 9% des patients hospitalisés reçoivent un antidote
- Questions?
 - existe-t-il un antidote?
 - est ce qu'il y a une indication chez le patient?
 - cet antidote est il disponible? Oui/non? Dans quel délai?
 - y a -t-il des effets secondaires?
 - mode d'administration? Surveillance? Suivi clinique? Dosages toxicologiques?



Antidotes

► Définition

= médicament dont l'action spécifique est capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets sur les récepteurs ou les cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication ou en facilite la prise en charge

► Epidémiologie

Peu d'antidotes/nombre de toxiques

Mécanismes d'action et efficacité très différents

Tt symptomatique prime: 9 % des patients hospitalisés pour intox reçoivent un antidote

Indication antidote: doit tenir compte de la cinétique de l'antidote/celle du toxique, de ses voies d'administration, de ses effets secondaires, (coût)

Toxique

Limitation de l'absorption :
adsorbants, neutralisants

Circulation systémique

Inhibition d'une activation métabolique
éthanol, 4-méthyl-pyrazole
(alcools, glycols)

Métabolisme

Activation d'un mécanisme
de détoxication :
- NAC (paracétamol),
- thiosulfate de sodium (cyanures)

- Chélation
(métaux, cyanures)
- immunothérapie
(digitaliques, colchicine*)

Élimination

Cible

Action spécifique sur le site d'action :
- récepteurs : naloxone (opiacés), flumazénil
(benzodiazépines)
- enzymes : pralidoxime (organophosphorés)
- érythrocytes : (oxyde de carbone)

Toxicité

Traitement spécifique des effets toxiques :
- bleu de méthylène (methémoglobinémie)
- glucagon (bêtabloquants)

Mécanismes d'action

1) Modification de la toxicocinétique

- ▶ Empêche le toxique d'atteindre sa cible
- ▶ En neutralisant le toxique avant résorption digestive (CA) ou dans le secteur circulant (chélateurs des métaux, immunothérapie, hydroxocobalamine)
- ▶ En inhibant la transformation métabolique (éthanol, fomépizole)
- ▶ En favorisant une voie d'élimination (chélateurs métaux) ou de détoxification (NAC, thiosulfate de sodium)

2) Modification de la toxicodynamie

- ▶ S'oppose aux effets du toxique sur des récepteurs spécifiques
- ▶ En déplaçant le toxique de son récepteur par un antagoniste spécifique (naloxone, flumazenil)
- ▶ Par manipulation de la constante d'affinité (OHB)
- ▶ Par réactivation d'un récepteur enzymatique (pralidoxime)


3) Traitement spécifique des effets du toxique

L'antidote corrige de façon spécifique les effets périphériques du toxique


- En aval du site d'action: atropine, glucose, bleu de méthylène
- En court circuitant la liaison toxique/récepteur: glucagon

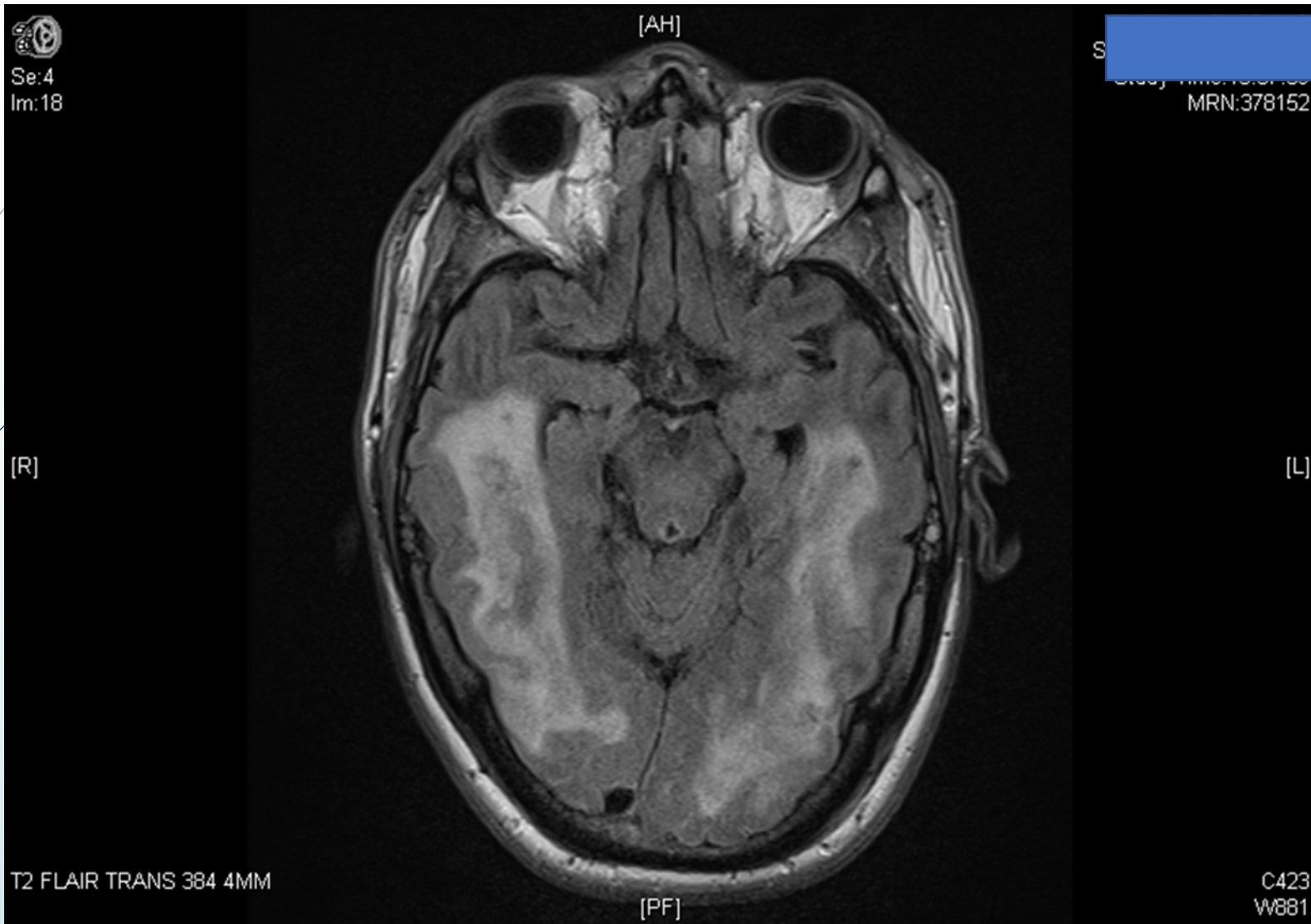
Cas clinique

- Homme 45 ans
- ATCD: dépression traitée par AD et benzo – HTA - Tabac
- Trouvé sur la voie publique en coma G3 – léger traumatisme facial + dents cassées
- Boîtes vides de: Seresta ®, Nuctalon®, Valdoxan®, Valium®, Zopiclone, Zolpidem
- Réveil partiel après Flumazénil (G13)
- Réapparition rapide d'un coma profond
- Intubation et transfert en réanimation
- Scanner cérébral: petite hémorragie méningée probablement d'origine traumatique
- A l'admission en réanimation : coma G3 - hémodynamique stable – ECG sp - acidose métabolique (pH 6.80 - PO₂ 252 mmHg, PCO₂ 25 mmHg , bicar 3,7 mmol/L) – lactates 4,39 mmol/L
- Crise convulsive généralisée

- 
- Evolution rapide vers une insuffisance aiguë rénale anurique
 - Aggravation de l'acidose (pH 6,76) qui se corrige après mise sous hémofiltration continue
 - Scanner corps entier: dilatation modérée des voies biliaires + infiltration péri rénale bilatérale
 - Sang: méthanol, éthanol, aspirine, valproate, GHB, barbituriques: négatifs
Benzo positif
 - EG non disponible

 - Acidose métabolique initiale sévère (pH: 6,80)
 - Trou anionique à 39 mmol/L
 - Trou osmolaire à 55 mosm/L
 - Intoxication à l'EG probable au vu du tableau clinique et biologique
 - Mise en route d'un traitement par Fomépipizole
 - Concentration sanguine EG : 2,51 g/L
 - Concentration urinaire EG : 7,4 g/L
 - A J4 : concentration sanguine : 0,03g/L

- 
- Complications multiples: pneumopathie bilatérale, septicémie, thrombopénie induite par l'héparine..
 - Réveil lent et progressif
 - Après 3 mois : marche, mange et communique de manière fruste
 - Persistance de séquelles neurologiques invalidantes avec cécité d'origine corticale probable



Ethanol (Curethyl 26%®)

- Mécanisme d'action
- Substrat compétitif de l'alcool deshydrogenase; bloque la métabolisation des alcools toxiques
- Indications
- Intox méthanol et éthylène glycol quand le fomepizole n'est pas disponible
- Posologie
- But: alcoolémie de 1 gr/L.
- IV: 8 à 10 ml/kg (solution à 10%) en 30 mn puis 1 à 2 ml/kg/h
- Ou 600 mg/kg (3.1 ml/kg Curethyl) puis 66 mg/kg/h
- Per os: solution ethanol 40% dilue de moitié, 1.8 à 2 ml/kg (dose de charge en alcool: $1 \text{ g/l} \times 0.6 \text{ l/kg} \times \text{poids du patient}$)
- Chez sujet dialysé: 2 à 3.5 ml/kg/h IV et 0,4 à 0.7 ml/kg/h (surveillance éthanolémie)
- Effets secondaires: effets neurologiques compliquant la surveillance,

Fomépipizole®

► Mécanisme d'action

- Le 4 méthylpyrazole agit, comme l'éthanol, par inhibition de l'alcool déshydrogenase hépatique bloquant la métabolisation des glycols et du méthanol en métabolites toxiques = antidote de référence

- Permet d'éviter le recours à l'hémodialyse en absence d'atteinte rénale. Si HD: doit être continué pendant la séance.

► Indications

Intox à éthylène glycol : si concentration EG >20 mg/dL ou si acidose métabolique avec TO >10 mosm/L.

Intox au méthanol: si acidose métabolique avec TA augmenté, si troubles visuels ou neuro

► Posologie

15 mg/kg suivi de 10 mg/kg/12h. Si HD: 1 à 1.5 mg/kg/h.

- Effets secondaires: vertiges, vomissements, prurit, 🦋 transaminases.

- Pas de synergie avec éthanol mais pas antagonisme.

Cas clinique

- ▶ Fille de 2 mois
- ▶ Admise pour dyspnée, hypoxie sévère et cyanose
- ▶ Méthémoglobinémie à 17%
- ▶ Intubation et bleu de méthylène IV: guérison
- ▶ Origine: alimentation saine souhaitée par parents. Lait maternisé plein de substances toxiques. Alimentation par lait de vache et légumes. Soupe de courgettes confectionnée à partir des légumes bio cultivés par le voisin et donnée 5 jours de suite.
- ▶ Dosage nitrates; 1500 mg/L dans la soupe de courgettes
(Présence + dans légumes, limite dans eau potable: 50 mg/l et pas plus de 3.7 mg/kg de poids corporel/j.)
Risque ++ chez nourrisson < 6 mois: nitrates @ nitrites par transformation bactérienne; nitrites toxiques et pas maturation méthémoglobine -réductase

Bleu de méthylène

➤ Mécanisme d'action

Agent oxydant réduit en bleu de leuco-méthylène en présence de NADPH et de la NADPH hémoglobine réductase: le bleu de leucométhylène permet la réduction méthémoglobine en Hb

➤ Indications

Méthémoglobinémies sévères (méthémoglobinémie >20% ou < 20% mais symptômes): nitrates, nitrites, aniline, dapsone...

➤ Posologie

➤ 1 à 2 mg/kg IV sur 5 mn, à répéter éventuellement sans dépasser 7 mg/kg. (rappel: 10 mg/A). En association avec O₂

➤ Effets secondaires: nausées, vomissements, céphalées, vertiges, dyspnée, anémie hémolytique

➤ Méthémoglobinisant si dose > 7 mg/kg

Cas clinique

- ▶ Homme de 41 ans
- ▶ Employé du laboratoire Sanofi
- ▶ Ingestion quantité indéterminée de cyanures sur le lieu de travail (produit précis inconnu)
- ▶ Appel CAP par SAMU: personne serait encore consciente mais visage rouge
- ▶ SMUR parti avec 2 Cyanokit
- ▶ Commande sous ATU de thiosulfate de sodium: fax envoyé à ANSM
- ▶ Arrêt cardiorespiratoire devant témoin
- ▶ A arrivée pompiers Smur: asystolie
- ▶ Prise en charge: intubation, rea cardiorespiratoire, 20 mg Adrénaline, 3 CEE, 300 mg de Cordarone en raison d'un passage en FV
- ▶ Administration de 2 Cyanokit

Suite

- Absence de récupération de activité cardiaque: ramené en réa en massant
- Bilan bio; glycémie à 4,23 gr/L, pH 6,73, Pa CO₂ 64 mmHg, PaO₂ 442mmHg, bicar 8 mmol/L, Sa O₂ 99%, lactates 23 mmol/L
- Creat 122 μmmol/L, K 6,7mmol/L, TP 53%, Ddimères >20000 ng/mL
- RP: sd interstitiel bilat

- Evolution:
 - - mise en place ECMO veino-artérielle
 - -adrénaline
 - -thiosulfate de sodium
 - Alcalinisation
- Décès dans tableau de défaillance multiviscérale avec acidose profonde (pH 6,50)
- Dosage cyanures: 10213 ng/ml (N: 50 ng/ml)

Hydroxycobalamine (Cyanokit®)

- Mécanisme d'action
- L'ion cobalt contenu se lie avec le cyanure formant la cyanocobalamine non toxique.
- Indications
- Intox par cyanures, ses sels et produits cyanogènes: en cas d'acidose lactique, de coma, altération des fonctions vitales (apnée, bradycardie, hypotension, état de choc, arrêt cardiaque
- En cas d'intox massive par cyanure ou cyanogène (nitriles) associer thiosulfate de sodium (sans mélanger les 2 produits)
- Posologie
- 5 gr IV sur 20 mn (enfant: 70 mg/kg sur 20 mn) à renouveler 1x si nécessaire
- Effets secondaires
- Poussée hypertensive, coloration urines et peau, interférence avec creat et bilirubine

Thiosulfate de sodium

- Mécanisme d'action
- Lie le cyanure par voie enzymatique pour former un composé moins toxique à élimination rénale le thiocyanate
- Indications
- Intox produits cyanogènes (nitriles, nitroprussiate de sodium), intoxic cyanhydrique grave en complément de l'hydroxocobalamine
- Intox oxydants?
- Posologie
- Adulte: 8 à 12 gr IV sur 10 mn. Deuxième dose de moitié possible 30 à 60 mn plus tard
- Enfant: 400 mg/kg sur 10 mn (sans dépasser 12 gr) . Idem ½ dose possible 60 mn après

A dark blue arrow points to the right from the left edge of the slide. Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the left side and sweep across the slide, framing the text.

Élimination extra rénale et rénale du toxique

- ▶ Diurèse forcée aqueuse ou alcaline
- ▶ Hémodialyse, hémofiltration, hémodiafiltration, dialyse péritoneale
- ▶ MARS
- ▶ Hémo perfusion, exsanguinotransfusion, plasmaphereses



Méthodes d'élimination des toxiques

- Efficacité
 - ▶ est ce que une technique donnée augmente l'élimination d'un toxique donné ?
- Effectivité
 - ▶ est ce que cette technique est efficace dans des conditions générales ?
- Efficience
 - ▶ est ce que cette technique se compare favorablement à d'autres alternatives en termes de conséquences (mortalité, morbidité, effets adverses...) et de coût ?

A decorative graphic on the left side of the slide. It features a dark blue vertical bar at the top left, a black arrow pointing right, and several thin, curved lines in shades of blue and grey that sweep across the page from the left edge.

Efficacité des techniques d'épuration

- ▶ Efficacité cinétique dépend :
 - des principes de la technique
 - des caractéristiques physico-chimiques du toxique
 - des caractéristiques cinétiques du toxique
- ▶ Efficacité clinique dépend :
 - de la toxicodynamie du toxique

Propriétés physico-chimiques

	D Alc	CAR	HD	HF	HP	EP	ET
Poids moléculaire <	60000		600	10000			
Pka bas	++						
Hydrosolubilité	++		++	++			
Vol. de distrib. bas	++	++	++	++	++	++	+++
Liaison prot. faible	++	++	++	++	++		
Elimin. rén. élevée	++						
Cycle entéro-hépat.		++					
Clear. épur. élevée			++	++	++		

Impératifs liés aux techniques

	D Alc	CAR	HD	HF	HP	EP	ET
Fonction rénale adéquate	+++						
Fonction CV adéquate	+++		+++	+++	+++		
Fonction GI adéquate		+++					
Accès vasculaire			++	++	++	+++	+++
Débit sanguin adéquat			++	++	++	+	+
Coefficient d'adsorption		+++			+++		
Coefficient d'extraction			++	++			

Une utilisation assez faible...

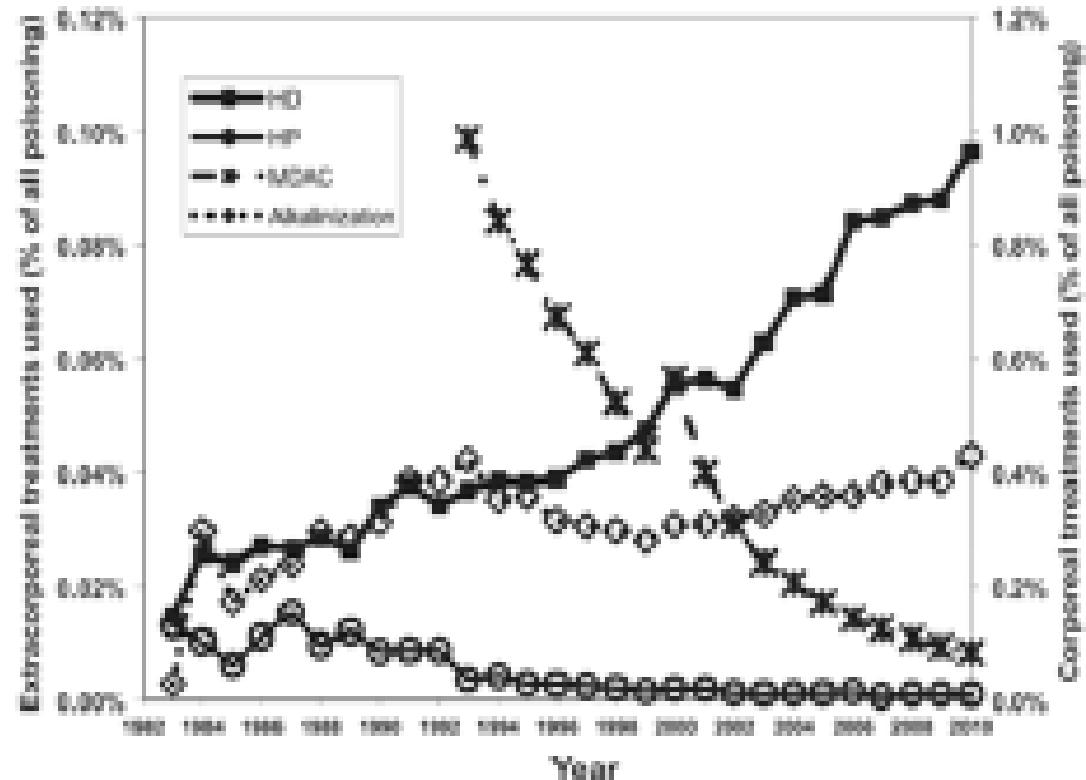


Figure 1. Elimination enhancement trends in the United States. HD + HP on left axis; MDAC + alkalinization on the right axis.³⁴ HD, hemodialysis; HP, hemoperfusion; MDAC, multiple dose activated charcoal.

Ghannoum et Gosselin, Adv Chronic Kidney Dis 2013

TABL. II. — Principaux toxiques dialysables.

SUBSTANCES TRES DIALYSABLES	
Acétophénétidine	Fluro-uracile
Acide acétylsalicylique et acétylsalicylates	Fluorures alcalins
Acide borique	Gallamine
Acide chromique	Glutéthimide
Acide lactique	Halogènes
Acide urique	Héroïne
Alcool éthylique	Hydantoïnes
Amikacine	Iodures alcalins
Amoniaque	Isocarboxazide
Ampicilline	Isopropanol
Aniline et amines aromatiques	Kanamycine
Apiol	Lithium (sels minéraux)
Arsenic (arséniates alcalines)	Magnésium (sels minéraux)
Bacitracine	Mannitol
Barbituriques	Mécloqualone
Bichromate de potassium	Méphénoxalone
Bilirubine (glycurono-conjugée)	Méprobamate
Borates	Méthanol
Bromures	Méthaqualone
Calcium	Méthotrécate
Camphre	Méthylsalicylate
Carbénicilline	Méthyprylon
Céphalosporine	Néomycine
Chloral	Nitrofurantoïne
Chloralose	Paracétamol
Chloramphénicol	Paraldéhyde
Chlorate de sodium	Pargyline
Chlorate de potassium	Phénacétine
Chlorures	Pénicilline
Chlordiazépoxyde	Plomb
Chlorpropamide	Potassium
Chromate de potassium	Primidone
Citrate de sodium	Quinine
Cuivre	Salicylates de sodium
Cyclophosphamide	Sodium
Cyclosérine	Streptomycine
Cystine	Strontium
Dextropropoxyphène	Sulfamides
Digoxine	Sulfonamides
Dinitro-ortho-crésol	Tétrachlorure de carbone
Ergotamine	Tétracyclines
Essence d'eucalyptus	Thiocyanates
Ethanol	Thiols
Ethchlorvynol	Tranylcypramine
Ethylène-diamine-tétra-acétate	Trichloréthylène
Ethylène-glycol	Tritium
Fer (sels ferreux solubles)	Vancomycine
	Zinc

Evaluation de l'efficacité: critères cinétiques

- Concentration plasmatique

- $C_{p_t} \text{ (mg/l)} = \frac{\text{Quantité biodisponible (mg)}}{\text{VD (l/kg)} \times \text{Poids (kg)}}$

- Demi-vie plasmatique

- $T_{1/2_{pl}} \text{ (min)} = \frac{0,693}{K_e}$

- Clearance totale

- $Cl_{tot} \text{ (ml/min)} = \frac{0,693 \times \text{VD (ml)} \times \text{Poids (kg)}}{T_{1/2_{pl}} \text{ (min)}}$

- Clearance d'épuration

- $Cl_{el} \text{ (ml/min)} = \frac{(C_{en} - C_{so}) \times Q \text{ (ml/min)}}{C_{en}}$

- Quantité retirée

- $Q_{ret} \text{ (mg)} = C_{en} \text{ (mg/l)} \times Cl_{el} \text{ (ml/min)} \times \text{Temps (min)}$



Evaluation de l'efficacité : critères dynamiques

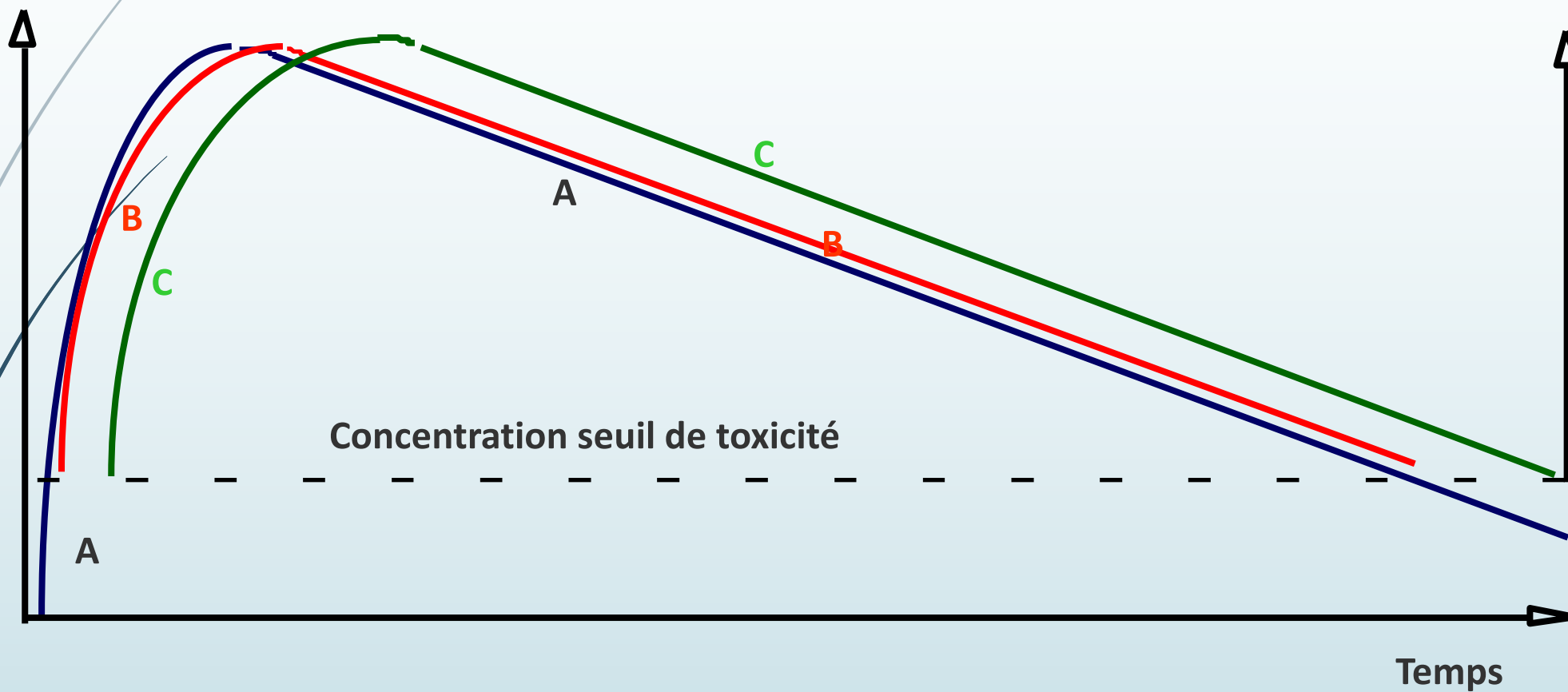
- ▶ Est ce que l'élimination plus importante du toxique améliore la symptomatologie et l'évolution ?
 - diminution de la sévérité ?
 - ▶ de la mortalité ?
 - ▶ des complications ?
 - ▶ de la durée d'hospitalisation ?

- ▶ - dépend du mécanisme d'action du toxique
- ▶ fonctionnel ou lésionnel

Relation cinétique-dynamique : toxique fonctionnel
(A = concentration ; B = toxicité ; C = toxicité retardée)

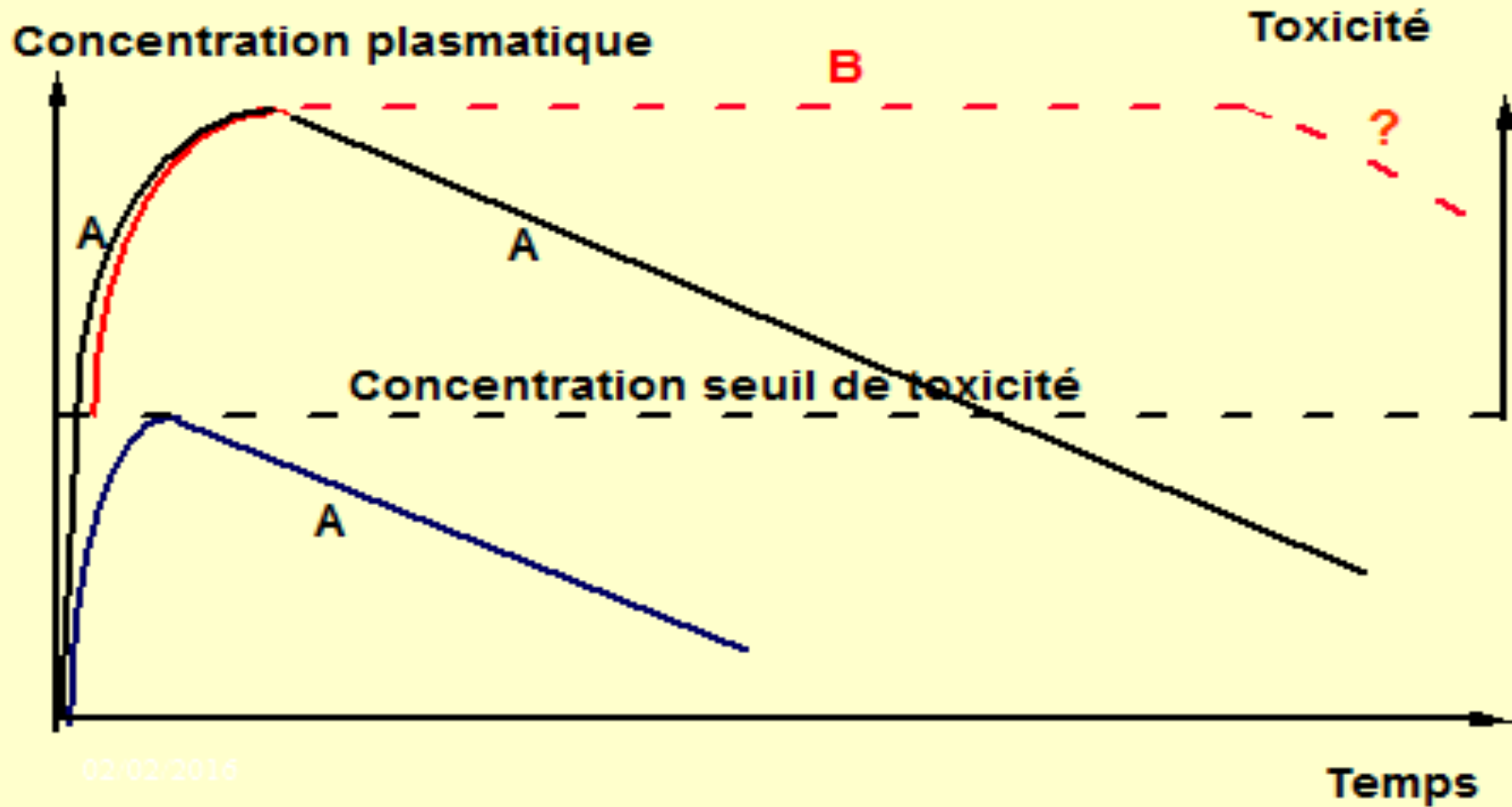
Concentration plasmatique

Toxicité



Relation cinétique - dynamique : toxique lésionnel

(A = concentration ; B = toxicité)

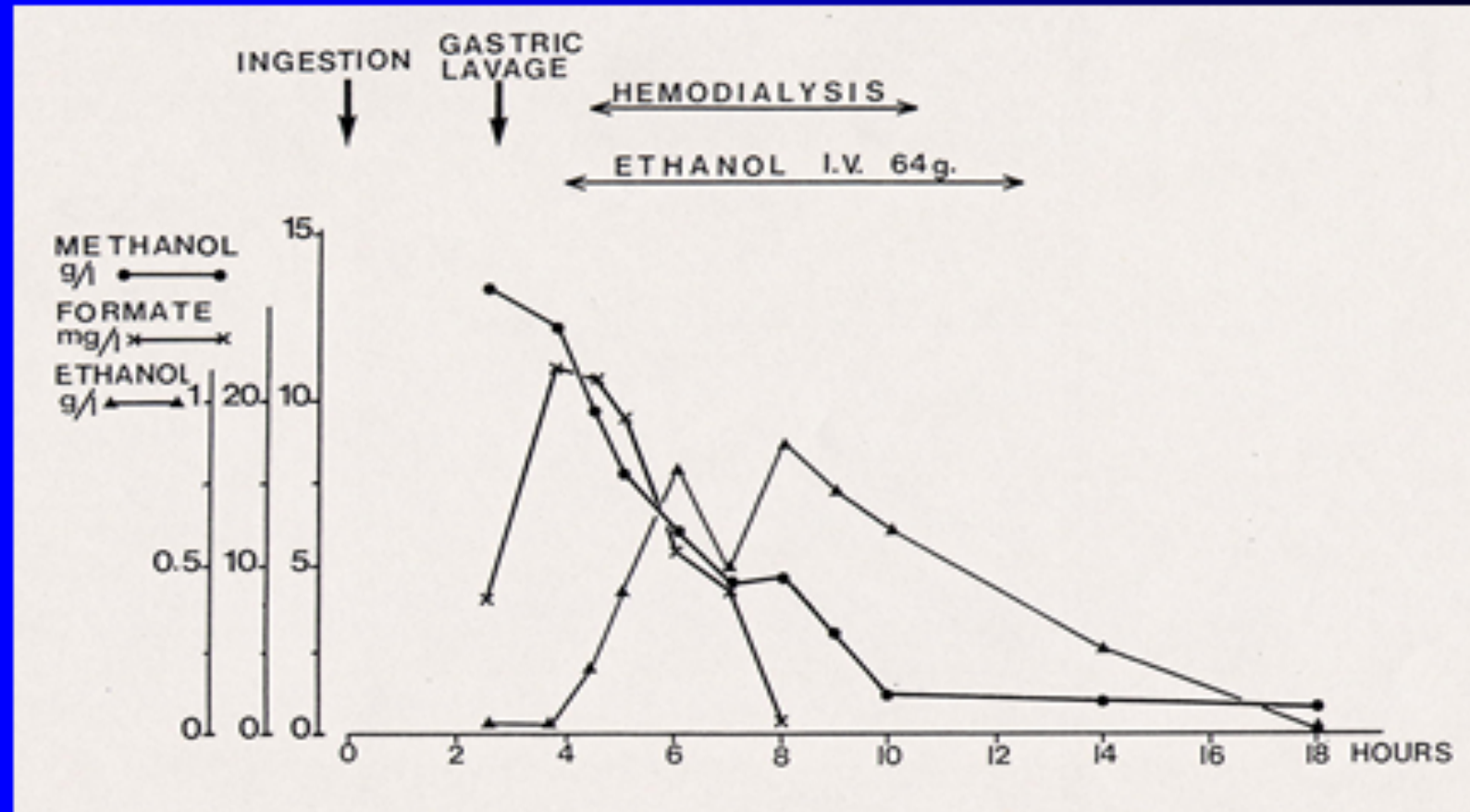


02/02/2016

Temps

Hémodialyse: ex méthanol

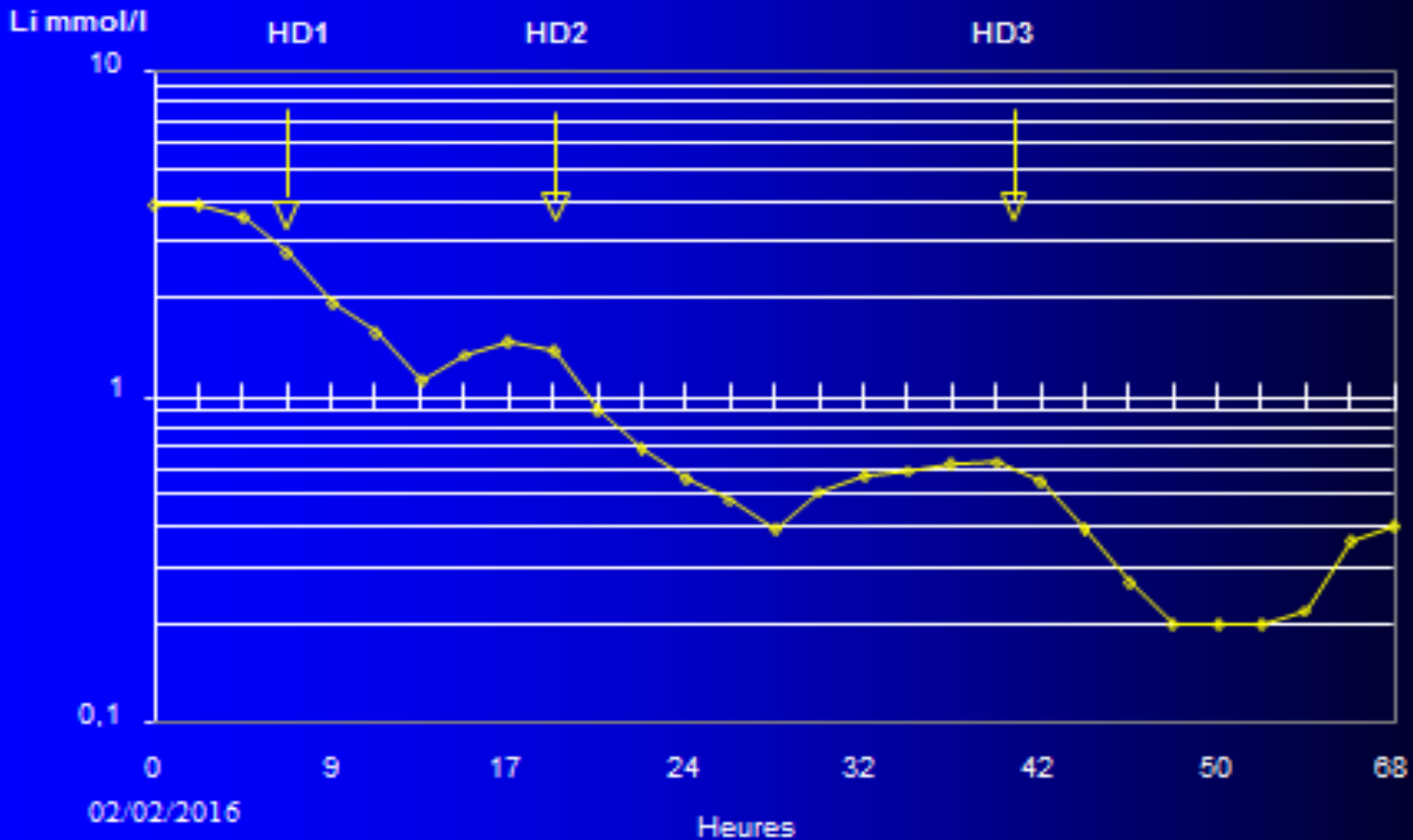
- Caractères physico-chimiques
- $PM = 32$; $VD = 0,7 \text{ l/kg}$; pas de liaison protéique
- Efficacité
- Clearance de dialyse = $95 - 280 \text{ ml/min}$
- $T_{1/2}$ plasmatique
 - spontanée = $8 - 20 \text{ h}$
 - HD = $2,2 - 3,8 \text{ h}$
- Elimination du méthanol de $16 - 22$ fois
- Correction de l'acidose métabolique
(élimination des formates)



Intoxication par méthanol 450 g

02/02/2016

Intoxication au Lithium traitée par hémodialyse




02/02/2016

Heures

Indications certaines

Paramètres toxicocinétiques

	PM (Da)	VD (l/kg)	% Liaison prot.	Cl.rénale (ml/min)	Cl.HD (ml/min)
Méthanol	32	0,6-0,7	0	1-30	100-300
Ethylène glycol	62	0,7	0	15-40	150-200
Lithium	6,9	0,8-1,2	0	15-20	80-120
Metformine	165	élevé	0	?	?



Méthanol

- L'hémodialyse multiplie par 20 la quantité de méthanol éliminé et épure également les métabolites toxiques
- Indications:
 - Troubles visuels ou coma
 - Acidose métabolique (pH < 7,25)
 - Méthanolémie > 0,5 g/l
 - Formates > 200 mg/l
- Précocité +++, association fomépizole

Ethylène glycol

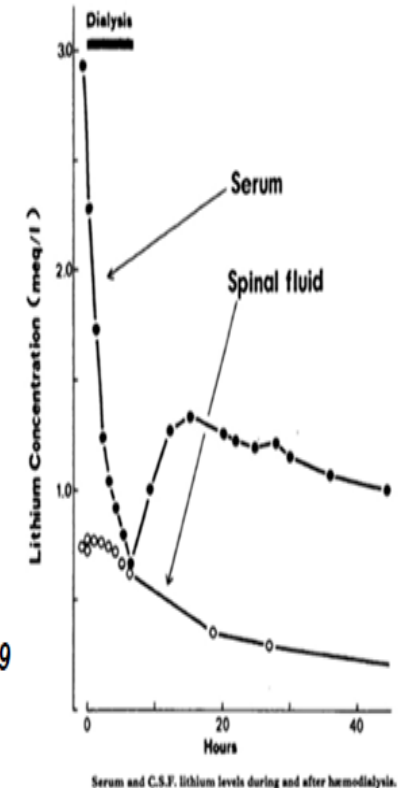
- L'hémodialyse multiplie par 10 la quantité d'éthylène glycol éliminé et épure également les métabolites toxiques
- Indications:
 - Insuffisance rénale
 - Acidose métabolique (pH < 7,25)
 - Concentration plasma. éthylène glycol > 1 g/l
 - Formates > 200 mg/l
- Précocité +++, association fomépizole

Lithium

- L'hémodialyse multiplie par 5 à 10 la quantité de lithium éliminé par le rein en l'absence d'insuffisance rénale
- Indications (critères cliniques et cinétiques)
 - Formes sévères avec coma, convulsions ou détresse respiratoire
 - Aggravation
 - Caractère subaigu ou chronique
 - Clairance rénale < 8 ml/min
 - Prévion d'épuration Li par 6h HD > 2 fois l'élimination rénale/24h

Lithium

Effet rebond plasmatique après HD mais baisse de la concentration spinale

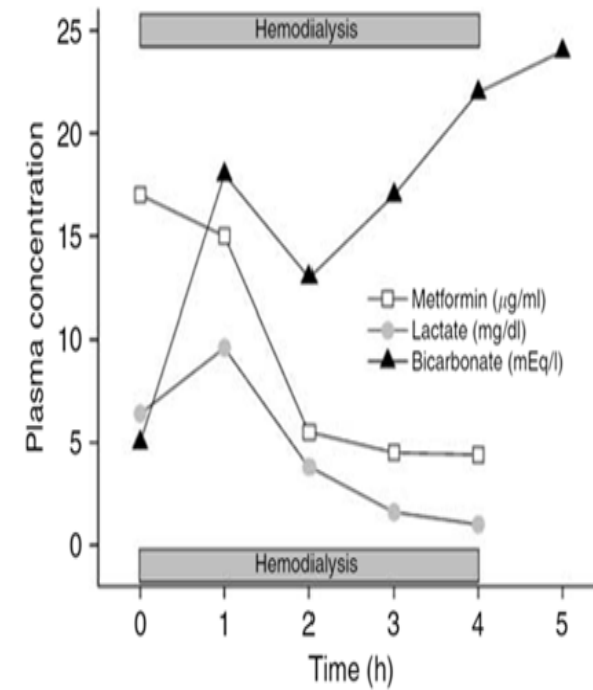


Amdison A et Skjolborg G, Lancet 1969

Metformine

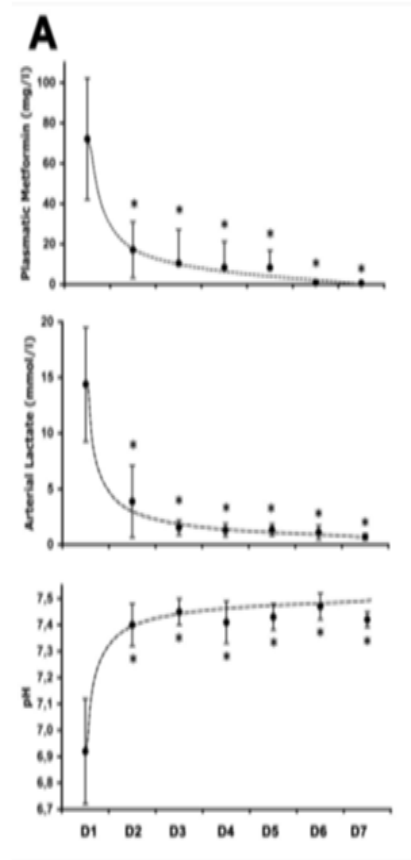
- Peu de risque en cas d'intoxication volontaire sur terrain « sain ».
- Dangers majeurs en cas d'accumulation toxique chez le diabétique traité
- Effets rapides de l'hémodialyse (ou de l'hémofiltration), biologiques et cliniques lorsque les symptômes sont à relier à l'intoxication...

Metformine et HD



Prikis M et al, Kidney Int 2007

Metformine et CVVHF

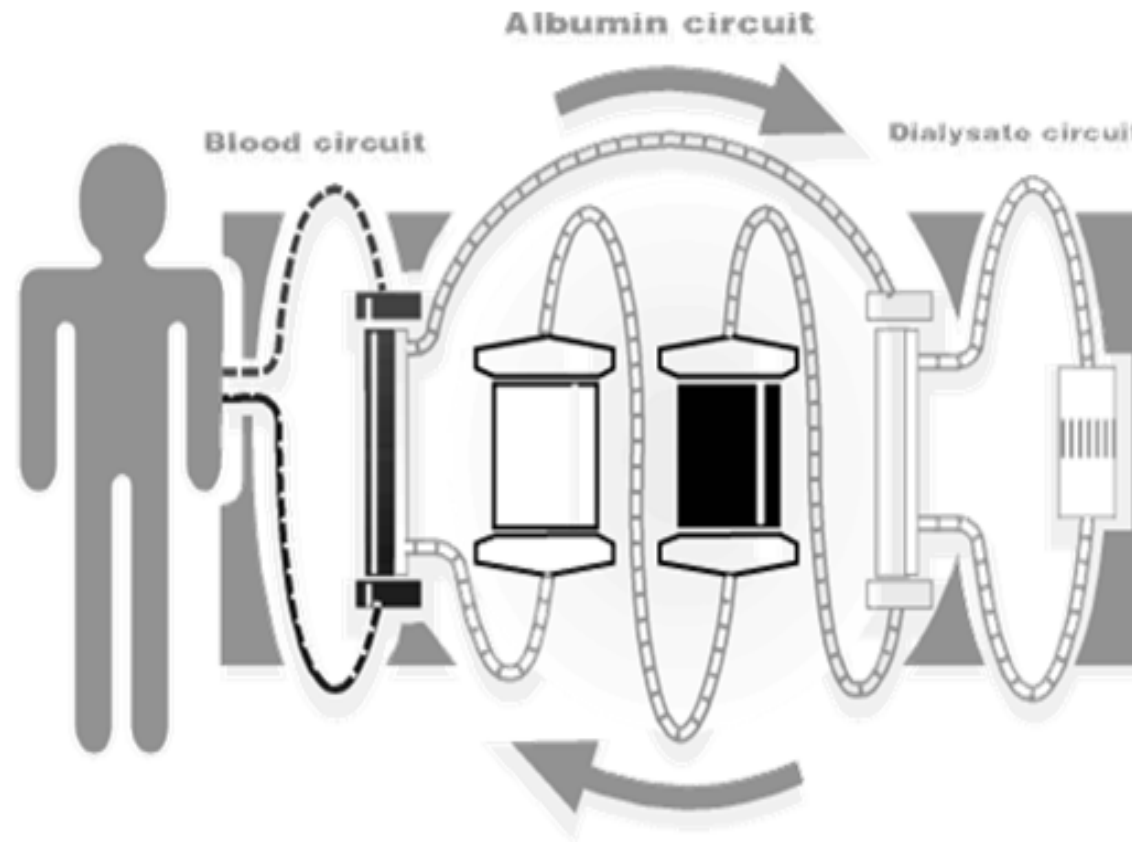


Keller G et al, PLoS One, 2011

Hémofiltration , hémodiafiltration continues

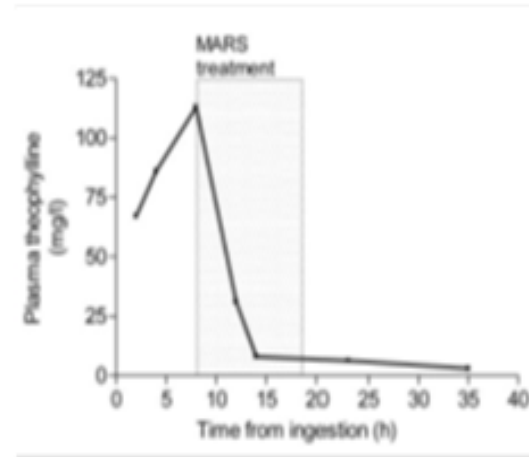
- Permettent théoriquement l'épuration de plus grosses molécules que l'hémodialyse (< 40000 Da).
- Efficace avec les substances dialysables, mais 3 à 4 fois plus lentement
- Intérêt principal lié à leur meilleure tolérance, notamment si troubles hémodynamiques
- Pas de bénéfice reconnu par rapport à l'hémodialyse

MARS (*Molecular adsorbent recirculating system*)



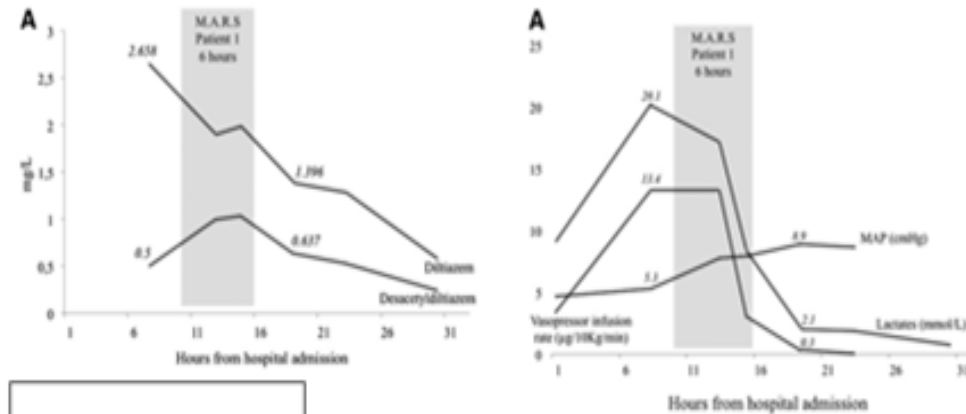
MARS: indications possibles ?

- Théophylline



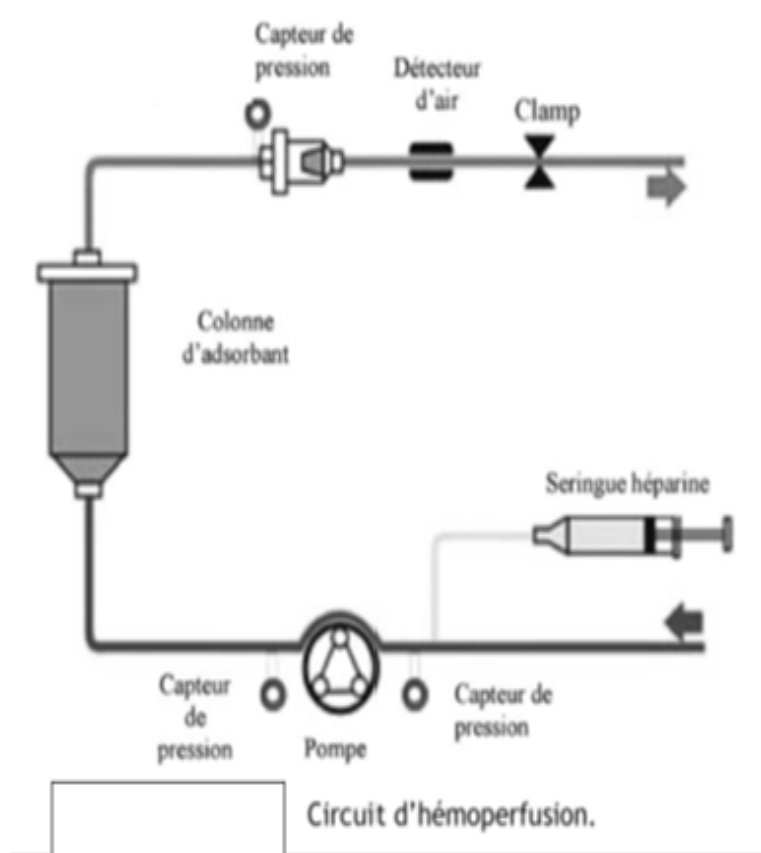
Korsheed S et al, NDT 2001

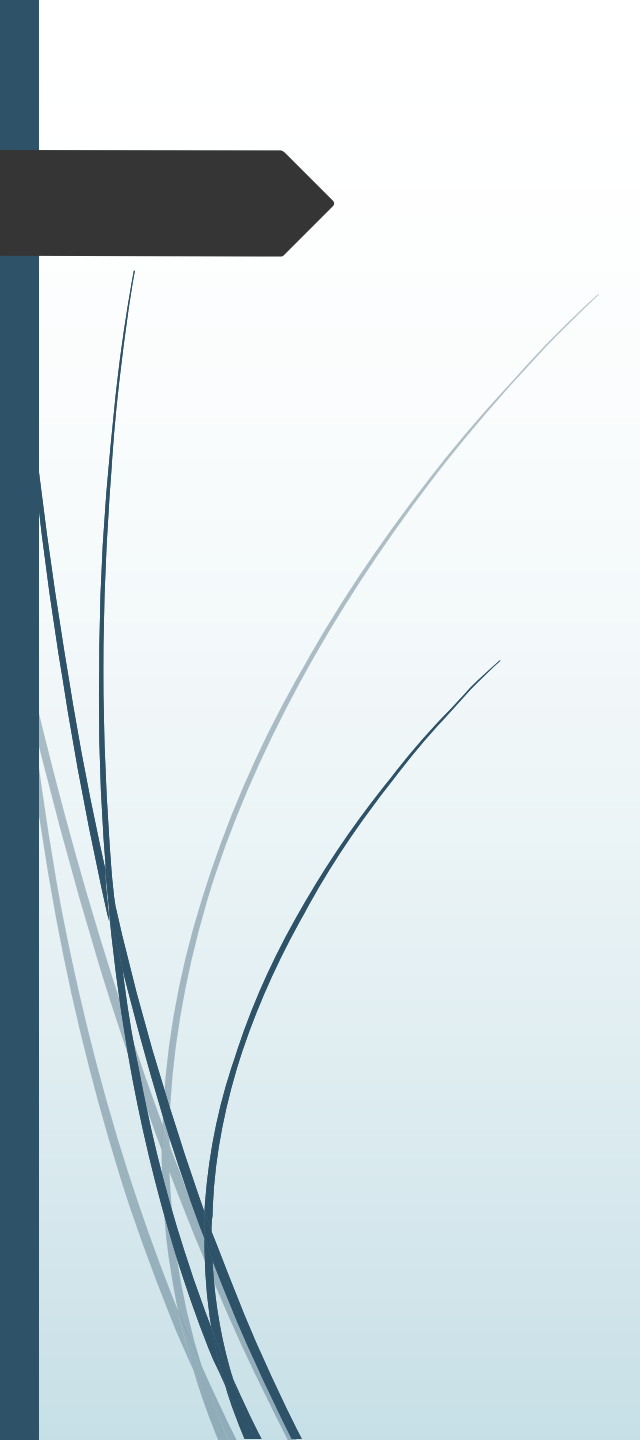
- Inhibiteurs calciques



Pichon N et al, Ann Emerg Med 2011

Hémoperfusion






Hémoperfusion: indications possibles

- Théophylline (PM 180 Da, VD 1,5l/kg, L.Prot. 50-60%):
 - Clairance triple de la clairance spontanée et de la clairance d'HD;
 - mais charbon activé à doses répétées aussi efficace
- Phénobarbital (PM 232 Da, VD à,8l/kg, L.Prot 30-50%):
 - 10 fois plus efficace que clairance spontanée
 - mais charbon activé à doses répétées aussi efficace
- Carbamazépine
 - 2 à 5 fois plus efficace que clairance spontanée
 - mais charbon activé à doses répétées aussi efficace

Les indications d'hémoperfusion ne procèdent donc que des impossibilités d'administrer du charbon activé; la méthode est en quasi désuétude actuellement



Diurèse forcée et diurèse alcaline

- Diurèse forcée aqueuse en général sans effets bénéfiques et risques possibles
- Effets favorables de l'alcalinisation des acides faibles:
 - Acide acétylsalicylique
 - Barbituriques lents (phénobarbital)
 - Herbicides dichlorophénoxy
 - Méthotrexate



Indications EER:

EXTRIP group: mises au point/molécule

- Les indications des méthodes pour augmenter l'élimination des toxiques sont rares et doivent être ciblées
- D. alc. : 2-4 dichlorophénoxyacétique acid, salicylés
- D. osm. : pas d'indication
- HD : méthanol, éthylène glycol, lithium
- HDF : lithium
- HP : pas d'indication
- EP : pas d'indication prouvée
- ET : hémolyse intravasculaire

Conclusions

- Peu d'intoxications justifient une épuration des toxiques
- Nombreuses conditions à remplir:
 - Efficacité de la méthode >> élimination naturelle
 - Gravité réelle ou potentielle de l'intoxication
 - Amélioration prouvée de la morbi-mortalité
 - Risque acceptable
 - Coût-bénéfice acceptable

Bibliographie

- 1) Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination
Höjer J. et al. *Clinical Toxicology*, 2013, 51, 134-19
- 2) Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination
Benson B.E. et al. *Clinical Toxicology*, 2013, 51, 140-146.
- 3) Mécanismes d'action , indications et modalités d'administration des antidotes
Larocque A. et al. In *Intoxications aiguës*. Springer Verlag. 2013.
- 4) A retrospective review of whole bowel irrigation in pediatric patients.
Lo J.C.Y et al. *Clinical Toxicology*, 2012, 50, 414-417.
- 5) Multiple dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies.
Bradberry S.M et al. *J Toxicol Clin Toxicology*, 1995, 33, 407-16.
- 6) Lithium poisoning: the value of early digestive tract decontamination.
Bretaudeau Deguigne M. et al. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013 may, 51 (4), 243-8.
- 7) Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient.
Albertson T.E. *Int J Emerg. Med.*, 2011, 4, 65.
- 8) Decontamination and enhanced elimination in sustained-release potassium chloride poisoning.
Gunja N. *Emerg Med Australasia.*, 2011, 23, 769-772.
- 9) Position paper: single dose activated charcoal
Chyka P.A., *Clin Toxicol (Phila)*, 2005, 43 (2), 61_87.



Bibliographie (suite)

- 10) Plantes toxiques. Jean Bruneton. Editions Tec et Doc.2001.
- 11) Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Recommandations SRLF. B.Megarbane et al. Réanimation, 2006, 15;332-312.
- 12) Rôle du laboratoire dans le suivi et le traitement des intoxications admises en réanimation. Wallemacq P., Hantson P. In Intoxications aiguës. Editions Springer, 2013, 25-40.
- 13) Intoxications par les alcools et les glycols. Megarbane B. In: Intoxications aiguës, Editions Springer, 2013.205-22.
- 14) Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. Brent J. N Eng J Med, 2009, 360, - 2216-23.
- 15) Methanol and ethylene glycol acute poisonings - predictors of mortality. Coulter CV et al. Clin Toxicol (Phila), 2011, dec, 49 (10), 900-6.
- 16) Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. Roberts DM, Yates C et al. Crit Care Med, feb 2015, 13(2),461-72.
- 17) Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Mowry JB, Burdmann EA; et al. Clinical Toxicol, 2016;54(2):103-14