

N° 44

Juillet
2010

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

ISSN 2102-7196

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

EDITORIAL

C'est la dose qui fait le poison...

Ce principe énoncé vers 1535 par Paracelse est le plus souvent valide aujourd'hui. Il implique que les substances dont la toxicité intrinsèque ("dangerosité") est faible finiront par provoquer des effets toxiques significatifs si la dose est suffisamment forte, à l'opposé des substances dont la toxicité intrinsèque est élevée et pour lesquelles une dose même faible provoquera des effets toxiques. On pourrait lui adjoindre un autre principe, trop souvent oublié, sinon ignoré : "c'est l'exposition qui fait l'intoxication". Si la dose est déterminante, les conditions d'exposition ne le sont pas moins. Ainsi, une exposition unique de quelques heures à une substance cancérigène n'induera pas les cancers qui pourront survenir après plusieurs années d'exposition continue, ou encore une substance qui n'est pas absorbée par le tube digestif ou qui n'est pas inhalée car non volatile, ne provoquera aucun effet toxique dans ces conditions, alors qu'injectée par voie intraveineuse dans le premier cas ou ingérée dans le second, elle pourra être à l'origine d'une intoxication avérée. Évidents, mes propos ? Pas si sûr, si l'on en croit les messages véhiculés par les média et autres pseudo-toxicologues pour lesquels il apparaîtrait qu'une substance toxique est toxique, un point c'est tout, et peu importe les conditions d'exposition... La toxicologie est une science et comme toute science, elle repose sur des principes reposant sur une démarche objective, pas sur des a priori ou des convictions personnelles.

J. Descotes

Intérêt de la naloxone dans les intoxications par la buprénorphine

La buprénorphine possède une action opiacée de type agoniste-antagoniste à l'origine d'un effet dépresseur généralement peu marqué sur la fonction respiratoire. Ceci se traduit par un pronostic habituellement favorable des intoxications aiguës. Les décès sont principalement l'apanage des toxicomanies mixtes associant la buprénorphine à d'autres dépresseurs du SNC, notamment les benzodiazépines ; cette synergie à l'origine de la dépression respiratoire est particulièrement redoutable chez les patients sevrés et reprenant une consommation de même niveau que celle atteinte au moment de la phase de dépendance ou chez les toxicomanes mésusant la buprénorphine par voie IV. La survenue d'une dépression respiratoire (ou d'un coma faisant craindre sa survenue), sont des circonstances au cours desquelles se pose régulièrement la question du recours à la naloxone, antagoniste pur de tous les récepteurs opiacés et antidote d'efficacité non contestée dans la plupart des intoxications par les opiacés.

- La naloxone antagonise la fixation de la buprénorphine sur ses récepteurs. Cette action est à l'origine de la mise sur le marché d'une spécialité (Suboxone[®]) associant buprénorphine haut dosage et naloxone. Cette spécialité orale, s'accompagnant d'une biodisponibilité quasi nulle de la naloxone, est destinée à limiter le mésusage (injection IV) de la buprénorphine.

- La naloxone possède cependant une affinité pour les récepteurs bien inférieure à celle de la buprénorphine ce qui la rend peu apte à déplacer la buprénorphine déjà fixée. Son efficacité nécessite le recours à des doses 10 à 30 fois supérieures aux doses usuelles. Une amélioration des paramètres respiratoires, après administration IV de 0,2 à 0,4 mg de buprénorphine, a été mise en évidence lors de l'administration IV d'un bolus de 2 à 3 mg de naloxone suivi d'une perfusion de 4 mg/h sur 2 heures. Cette réversibilité n'a été complètement obtenue qu'en 40 à 60 minutes et les symptômes ont récidivé à l'arrêt de la perfusion.

Dans ce numéro :

Editorial	1
Intérêt de la naloxone dans les intoxications par la buprénorphine	1-2
Méningite aseptique d'origine médicamenteuse	2
Traitement de la migraine chez une femme qui allaite	3
Partenariat avec le laboratoire de toxicologie du CHLS	4
Fiche technique : La pralidoxime, antidote des intoxications aiguës par les organophosphorés	

Le recours à la naloxone à but diagnostique ou thérapeutique au décours d'une intoxication par les opiacés n'a d'intérêt qu'en cas de réponse immédiate à une situation habituellement critique (coma, dépression respiratoire). Cette condition ne pouvant être satisfaite en cas d'intoxication par la buprénorphine, la naloxone n'a que peu de place dans la prise en charge de cette intoxication. Le traitement antidotique d'une co-intoxication (par exemple administration d'Anexate^o pour les benzodiazépines) peut permettre de surseoir à l'intubation en levant la synergie à l'origine de la dépression respiratoire peu fréquente dans les intoxications

impliquant la seule buprénorphine. Le recours précoce à la naloxone, avant l'apparition d'éventuels symptômes (notamment en cas d'ingestion accidentelle de buprénorphine chez l'enfant) et visant à limiter l'importance de la fixation de la buprénorphine, ne peut être préconisé en raison de sa courte durée d'action (20-30 min par voie IV / 2-3 h par voie IM ou SC) par rapport à celle de la buprénorphine (au moins 24 heures). La confirmation de l'intoxication pourrait être alors différée et la durée de la surveillance écourtée par un état clinique faussement rassurant.

C. Payen, A. Boucher

Méningite aseptique d'origine médicamenteuse

La méningite aseptique associe la survenue d'un tableau clinique typique de méningite (notamment céphalées, hyperthermie et raideur de nuque, volontiers associées à une photophobie et des vomissements) à l'absence de mise en évidence d'agent bactérien ou fongique dans le LCR. Si l'étiologie virale est la plus fréquente, d'autres causes comme les maladies de système (déficits immunitaires, connectivites), les atteintes néoplasiques du SNC ou la neurochirurgie sont parfaitement admises. L'origine médicamenteuse, bien que de description déjà ancienne, est souvent méconnue et ce, d'autant que certains médicaments impliqués sont prescrits dans des contextes pouvant être eux-mêmes la cause d'une méningite aseptique.

Les méningites aseptiques d'origine médicamenteuse peuvent être dues à 2 mécanismes physiopathologiques : une irritation méningée directe occasionnées par l'administration intrathécale de certains médicaments (notamment les cytostatiques et les produits de contraste) et une réaction d'hypersensibilité immunologique secondaire à l'administration systémique de molécules variées (principalement les AINS, notamment l'ibuprofène, certains antibiotiques comme le cotrimoxazole et l'amoxicilline, les immunoglobulines IV). Si le premier mécanisme permet une reconnaissance plutôt aisée de l'origine iatrogène (bien que la réaction puisse être différée de plusieurs semaines), le second est source de difficulté diagnostique.

La méningite aseptique iatrogène secondaire à un traitement systémique est de survenue précoce, généralement dans la semaine suivant l'introduction d'un nouveau médicament. Ce délai peut être raccourci à quelques heures, notamment après la réintroduction du traitement responsable. La régression rapide et spontanée des signes est la règle après l'arrêt des médicaments suspectés. En dehors de ces aspects chronologiques, aucune donnée clinique ou biologique spécifique ne permet d'orienter vers une cause médicamenteuse. L'association possible à des arthralgies, des myalgies, un rash cutané, des adénopathies, voire à une atteinte hépatique, ne peut être considérée comme particulièrement évocatrice d'une origine médicamenteuse en raison de la fréquence de ces symptômes dans les méningites virales ou à spirochètes. L'analyse du LCR montre habituellement une pléiocytose à prédominance neutrophile mais la présence de

lymphocytes ou d'éosinophiles n'est pas exceptionnelle ; la protéinorachie est augmentée alors que la glycorachie est habituellement normale.

La survenue d'une méningite aseptique peut être favorisée par des pathologies sous-jacentes. Ainsi, les patients ayant une connectivite, et particulièrement un lupus érythémateux disséminé, semblent plus particulièrement exposés à ce risque lors de la prise d'un AINS, et notamment d'ibuprofène. Ce facteur de risque étant en soi une cause de survenue de méningite aseptique, l'origine médicamenteuse sera principalement évoquée sur des critères chronologiques, et parfois seulement à l'occasion d'une récurrence au cours d'une nouvelle exposition à un AINS. Un terrain de migraines est aussi considéré comme un facteur de risque après l'administration d'immunoglobulines humaines IV.

Si la réintroduction est généralement fortuite en l'absence de diagnostic initial, elle peut dans certain cas, et ceci en raison de l'évolution rapidement favorable à l'arrêt du traitement, être indispensable au diagnostic de certitude, notamment chez des patients pour lesquels il existe peu d'alternatives thérapeutiques. Elle doit alors être effectuée sous stricte surveillance médicale.

La prévention repose sur l'exclusion du médicament responsable. Dans les cas liés à l'administration d'immunoglobulines IV, la récurrence pourra être évitée en réduisant le débit de perfusion, sous couverture d'une bonne hydratation et d'un traitement préventif par paracétamol et antihistaminiques, notamment si le patient a des antécédents de migraines.

La méningite aseptique médicamenteuse reste un diagnostic d'élimination : savoir y penser dans les cas où la force de l'association est solide (ibuprofène sur terrain de lupus érythémateux disséminé, immunoglobuline IV chez un migraineux, par exemple) est louable, mais ignorer une méningite bactérienne décapitée (évolution possible d'une otite moyenne traitée par cotrimoxazole) serait dramatique. Le diagnostic initial devra rester prudent et ne pas retarder la prise en charge habituelle d'un syndrome méningé fébrile.

C. Payen

Traitement de la migraine chez une femme qui allaite

La migraine touche plus de 5 millions de personnes en France avec une forte prédominance féminine (sex ratio F/M > 3) et un pic d'incidence se situant entre 30 et 40 ans. Si la fréquence des crises diminue souvent pendant la grossesse, elles réapparaissent en post-partum et la prise en charge de la migraine chez une femme qui allaite n'est donc pas une situation exceptionnelle. La compatibilité avec l'allaitement des différentes molécules disponibles sera abordée en se limitant à celles jugées efficaces dans la migraine, selon les recommandations publiées par l'ANAES en 2002.

• Médicaments de la crise

Le paracétamol doit rester l'antalgique de référence chez la femme qui allaite, mais le recours à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens est possible. Dans ce cas, la préférence doit aller à l'ibuprofène et au kétoprofène ou, en seconde intention, au diclofénac. En effet, ces molécules passent peu dans le lait, au plus 1 % de la dose maternelle ajustée au poids (DMAP), sans risque documenté pour le nouveau-né allaité. La prise d'aspirine à dose antalgique ou anti-inflammatoire est fortement déconseillée en raison d'un passage important dans le lait pouvant aboutir chez le nourrisson à un risque d'effet indésirable. Néanmoins, une prise isolée ne justifie pas d'interrompre l'allaitement.

Si une association avec un antiémétique est nécessaire, il nous semble préférable de s'orienter vers la dompéridone (passage négligeable dans le lait et dose ingérée par le nourrisson estimée à moins de 0,1 % de la DMAP). En deuxième intention, l'utilisation du métoclopramide est possible, en sachant qu'un enfant allaité exclusivement peut recevoir des doses de 10 à 20 % de celles utilisées en pédiatrie, et en rappelant le risque maternel de syndrome extrapyramidal.

Les dérivés opioïdes sont à éviter tant en raison du risque élevé d'accoutumance chez le migraineux que des risques pour l'enfant allaité lors de leur utilisation prolongée. Si nécessaire, l'adjonction ponctuelle de codéine sans dépasser 120 mg/j reste possible (cf. *Vigitox* n° 35).

Lorsque le traitement non spécifique s'avère insuffisant, on peut utiliser l'élétriptan ou le sumatriptan, compte tenu de leur faible passage dans le lait. En effet, on estime que le nourrisson reçoit 0,02 % de la DMAP pour l'élétriptan et 3,5 % pour le sumatriptan, et aucun effet indésirable n'a été signalé chez des nouveau-nés allaités. En l'absence de données pour les autres triptans, ceux-ci doivent être évités de principe. Enfin, il faut absolument déconseiller l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle en raison de l'absence de donnée sur leur passage dans le lait, du risque d'effet indésirable, de leur demi-vie prolongée et d'un risque théorique de diminution de la lactation. En outre, il existe au moins une

publication rapportant l'apparition de troubles digestifs et de convulsions chez un enfant exposé à l'ergotamine via le lait maternel.

• Traitement de fond

Une quinzaine de molécules ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de fond de la migraine. Parmi celles disposant d'une AMM spécifique, le seul traitement compatible sans restriction est le propranolol pour son faible passage dans le lait (enfant exposé via le lait à moins de 3 % de la dose pédiatrique) et le recul d'utilisation sans effet indésirable signalé chez le nourrisson allaité. L'utilisation du métoprolol semble possible (quantités estimées ingérées par le nourrisson très faibles, mais expérience limitée). Le topiramate passe dans le lait et peut exposer le nourrisson à des doses allant jusqu'à 20 % des DMAP avec des concentrations plasmatiques allant de 10 à 20 % des concentrations maternelles. Un cas de diarrhée chez un nourrisson a aussi été attribué au traitement maternel. Ces données ont toutefois été recueillies chez des mères traitées par des doses de 100 à 200 mg/j, alors que 50 mg/j peuvent être suffisants dans la prophylaxie de la migraine. Si l'indication le nécessite, nous pensons que son utilisation est possible chez une femme qui allaite, sous couvert d'un suivi clinique et éventuellement biologique (par exemple dosage du topiramate chez le nouveau-né après 15 jours d'allaitement). Les autres molécules (dihydroergotamine, flunarizine, indoramine, méthysergide, oxétorone, pizotifène) sont à déconseiller en raison de l'absence de données et/ou de profils pharmacocinétiques associés à un risque d'accumulation dans le lait ou chez le nouveau-né.

Parmi les autres molécules proposées, mais ne disposant pas d'AMM dans cette indication, l'amitriptyline, l'imipramine et le valproate de sodium sont compatibles avec l'allaitement. L'utilisation du timolol ou de la gabapentine pourrait être discutée en raison d'un faible passage dans le lait. En revanche, l'aténolol (passage important et cas publié d'effet indésirable chez le nourrisson), le nadolol et le naproxène (passage faible mais longue demi-vie pour ces deux molécules) sont déconseillés.

En conclusion, la prise en charge médicamenteuse de la migraine chez une femme qui allaite peut se faire selon les recommandations en vigueur en respectant les différents niveaux de traitement disponible. De même, l'existence d'une telle pathologie ne doit pas être un frein à la mise en place d'un allaitement maternel chez une patiente qui le souhaite d'autant que quelques études suggèrent un effet bénéfique de l'allaitement sur la réapparition des migraines en post-partum.

Bilan de la Collaboration entre le Laboratoire de Toxicologie-Pharmacologie du Centre Hospitalier Lyon Sud et le Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lyon

Le centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Lyon recueille chaque année environ 25 000 cas d'intoxications. Les intoxications graves prises en charge directement dans des services de réanimation, surtout lorsque leur prise en charge est aspécifique, sont sous-notifiées. Afin d'améliorer l'exhaustivité des données concernant ces intoxications graves, qui par définition relèvent de la toxicovigilance (cas graves, rares, nouveaux, inattendus, évitables), des réseaux avec des partenaires clés sont constitués.

Un partenariat avec le Laboratoire de Toxicologie-Pharmacologie du Centre Hospitalier Lyon Sud a été instauré en juillet 2008. Un interne de pharmacie du laboratoire envoie au CAPTV les résultats de dosages toxicologiques anormalement positifs ou dépassant un seuil prédéfini. Pour chaque dosage transmis, les données cliniques et paracliniques du cas d'intoxication sont documentées par le recueil du compte-rendu d'hospitalisation. Ces observations sont alors réparties à chacune des vigilances concernées, à savoir : au CAPTV pour les intoxications ne relevant pas d'un accident thérapeutique, au CEIP-A (centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance) pour les substances illicites ou les observations relevant d'un contexte de toxicomanie, et au CRPV (centre régional de pharmacovigilance) pour les surdosages secondaires à une utilisation thérapeutique. Les observations suffisamment documentées relevant de la mission du CAPTV sont enregistrées dans la base de données informatique nationale (SICAP). Pour les cas ayant fait l'objet d'un appel préalable au CAPTV, l'informatisation des résultats du dosage a permis de compléter le dossier.

Pendant la première année de fonctionnement (juillet 2008-juin 2009), 190 bilans toxicologiques compatibles avec une intoxication, un mésusage ou un effet indésirable ont été notifiés dans le cadre de cette collaboration. 108 cas d'intoxications sur 115 ont pu être informatisés par le CAPTV. Dans 6 de ces cas seulement un appel préalable était parvenu au CAPTV. Dans 106 cas, il s'agissait de tentatives de suicide. Les deux autres cas sont des mésusages de paracétamol pris en excès dans le cadre de douleurs aiguës.

L'âge médian des patients était de 44 ans (extrêmes = 17-85). L'absence de service d'accueil pédiatrique dans l'hôpital où est implanté ce laboratoire peut expliquer une médiane supérieure à celle que l'on retrouve usuellement dans les tentatives de suicide. Le sexe ratio était de 0,46 (M=34, F=74). Les intoxications sont restées de gravité nulle ou faible dans 41 % des cas. Elles étaient de gravité moyenne dans 17 % des cas et élevée dans 42 % des cas. Les intoxications graves étaient des poly-intoxications dans 41 cas sur 46. Ces intoxications ont évolué favorablement dans 106 cas sur 108. Un décès (intoxication par Diantalvic[®]) et 1 cas avec séquelles (intoxication polymédicamenteuse par aténolol, méprobamate, zopiclone) sont à déplorer.

Les intoxications ainsi recueillies correspondent plus souvent que nos appels tout venant à des intoxications sévères (42 % versus 1 %). Elles représentent environ 25 % de des cas graves annuels recensés par le CAPTV ce qui illustre l'intérêt réel d'un tel réseau de correspondants afin d'améliorer le recueil des cas permettant de répondre à la mission de la toxicovigilance. Cette collaboration a été rendue possible grâce à la détermination des responsables du Laboratoire de Toxicologie malgré le supplément de travail induit. Elle l'a aussi été grâce à la bonne volonté des services hospitaliers ayant pris en charge les intoxiqués.

A.M. Patat
C. Pulce

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

La pralidoxime, antidote des intoxications aiguës par les organophosphorés

Fiche Technique
de Toxicovigilance

Le méthylsulfate de pralidoxime (Contrathion®) est un antidote des intoxications sévères par les dérivés organophosphorés ; c'est le seul oxime commercialisé en France. Contrairement à la plupart des autres antidotes dont l'intérêt thérapeutique est bien établi, le bénéfice réel de la pralidoxime n'est pas clairement démontré.

Les organophosphorés (OP) sont essentiellement employés comme insecticides en agriculture et pour la lutte antivectorielle. Certains OP hautement toxiques (sarin, soman, tabun, VX...) sont de redoutables armes chimiques : cette problématique spécifique n'est pas envisagée ici. Les évolutions réglementaires ont fait passer le nombre d'OP autorisés en agriculture de près de 50 en 1999, à moins d'une dizaine en 2010. Les préparations à usage phytosanitaire se présentent sous forme de suspensions concentrées, de microgranulés ou poudres pour poudrage ; dans les formulations liquides, l'OP est en solution dans des hydrocarbures pétroliers ou en émulsion dans des huiles minérales. En France, les insecticides à usage ménager ne contiennent plus d'OP. Le malathion, OP dont la toxicité intrinsèque est très faible, est le principe actif de lotions pour le traitement des pédiculoses du cuir chevelu, dosées à 0,5 %. Les formulations vétérinaires (poudres ou lotions) contre les tiques, puces et autres ectoparasites sont en revanche bien plus concentrées, pouvant atteindre 50 %.

L'intoxication aiguë par un OP est devenue rare : elle résulte de l'ingestion accidentelle d'un insecticide liquide à usage vétérinaire, d'une contamination professionnelle (pulvérisation intensive sans protection) ou de l'ingestion volontaire d'une préparation phytosanitaire concentrée. Actuellement en France, seules les prises volontaires massives donnent lieu à une intoxication sévère pouvant justifier de l'administration d'oxime.

Rappel pathogénique

Les OP se distribuent dans tous les tissus et traversent facilement la barrière hémato-méningée ; les plus liposolubles font l'objet d'un stockage dans les graisses, à l'origine de phénomènes de redistribution expliquant des symptômes retardés et des évolutions prolongées. Certains OP doivent subir une activation métabolique par les cytochromes P450 pour devenir actifs. Les OP inhibent l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme assurant l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh). L'accumulation d'ACh dans la synapse et au niveau de la plaque motrice est responsable des effets muscariniques, nicotiniques et centraux ob-

servés. L'intoxication n'apparaît qu'au-delà d'un certain seuil d'inhibition de l'enzyme : après exposition unique, une symptomatologie apparaît lorsque 60 à 70 % de l'AChE sont inhibés.

À l'échelon biochimique, les OP - ou leurs métabolites les oxons - se lient de manière covalente au groupement hydroxyle du résidu sérine du site estérasique de l'AChE ; l'enzyme phosphorylée ainsi constituée est stable mais encore réactivable, soit spontanément (c'est ce qui se produit avec les OP du groupe des diméthylphosphates : dichlorvos, diméthoate, malathion), soit par une oxime. En l'absence de réactivation, des phénomènes de réarrangement moléculaire conduisent à la perte non enzymatique d'un radical alkyle de l'OP : la déphosphorylation de l'enzyme devient alors impossible et l'AChE est définitivement détruite. Seule la synthèse de nouvelles enzymes permet le retour à une activité cholinestérasique normale. Ce phénomène de "vieillessement" (*ageing*) de la cholinestérase inhibée est d'importance et de rapidité variables selon l'OP considéré.

La pralidoxime exerce une action réactivatrice vis-à-vis de l'AChE phosphorylée. La fixation du groupement oxime (-CH=N-OH) sur l'atome de phosphore induit l'hydrolyse de la liaison enzyme-OP, ce qui régénère l'AChE et restaure une fonction normale au niveau des synapses cholinergiques périphériques et de la plaque motrice. Au niveau moléculaire, lorsque l'antidote se fixe sur le site anionique de la cholinestérase phosphorylée, son groupement oxime se trouve à proximité de la liaison enzyme-OP à hydrolyser. C'est le pouvoir nucléophile élevé du groupement oxime qui déplace la liaison covalente enzyme-OP au profit d'une liaison oxime-OP.

Rappel clinique

Très évocatrice, la symptomatologie de l'intoxication par un OP est une association de signes muscariniques, nicotiniques et centraux, due à l'inondation cholinergique de l'organisme ; elle apparaît avec un délai variable selon l'absence ou au contraire la nécessité d'une activation métabolique, usuellement entre 30 et 90 minutes.

- Formes modérées : troubles digestifs constants (nausées, vomissements, crampes abdominales et diarrhée), hypersécrétion diffuse (salivation, larmolement, sueurs profuses et encombrement bronchique), céphalées, confusion mentale, altération de la vision avec myosis, crampes et fasciculations musculaires, bradycardie légère avec hypotension.

- Formes sévères : coma myoclonique ou convulsif et détresse respiratoire avec hypoxie majeure et cyanose (dues à l'œdème alvéolaire, au bronchospasme, aux fasciculations subintrales du diaphragme et des muscles respiratoires, et à la dépression des centres bulbaires), mydriase, tachycardie et

hypertension (stimulation nicotinique prédominante), miction et/ou défécation involontaires.

Des troubles cardiovasculaires (bradycardie profonde, BAV, ESV, fibrillation ventriculaire, torsades de pointe, collapsus) compliquent les intoxications graves. Les anomalies ECG asymptomatiques (allongement de l'intervalle QT corrigé, modifications du segment ST et troubles de conduction) sont particulièrement fréquentes. Des arythmies retardées ainsi que des morts subites ont été décrites alors même que l'essentiel du tableau cholinergique s'était amendé, justifiant un monitoring prolongé des malades. Une hyperamylasémie isolée est présente dans 30 % des cas, une pancréatite œdémateuse d'intensité en général modérée affecte 7 à 10 % des patients. L'accumulation d'ACh entraîne un hyperadrénergisme responsable d'hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. Le diagnostic analytique repose sur le dosage de l'activité cholinestérasique, plasmatique et/ou globulaire : les formes sévères s'accompagnent de cholinestérasas effondrées, inférieures à 10 % de la valeur du témoin.

En l'absence de traitement, les intoxications graves évoluent en moins de 24 heures vers le décès par détresse respiratoire. Dans une série australienne publiée en 2005, la mortalité tout-venant était de 2,4 %, celle des formes sévères de 12,5 %. Rarement, certaines évolutions défavorables, dont la pathogénie est peu claire, peuvent être observées : "syndrome intermédiaire" (paralysie respiratoire et parésie des muscles proximaux survenant 2 à 4 jours après la crise cholinergique), neuropathie distale retardée, séquelles diverses (syndrome extrapyramidal, encéphalopathie...) probablement en rapport avec un état d'anoxie.

Traitement

L'intoxication aiguë par un OP impose une prise en charge en milieu de soins intensifs : oxygénothérapie, aspiration répétée des sécrétions bronchiques, administration d'anticonvulsifs (diazépam par voie IV), intubation et ventilation assistée. Le monitoring cardiovasculaire doit être systématique ; les troubles du rythme et notamment les torsades de pointes nécessitent l'administration IV de sulfate de magnésium (2 g en bolus), d'isoprotérénol (2 à 10 µg/mn), voire la pose temporaire d'un pacemaker. Les hydrocarbures pétroliers présents dans les formulations liquides rendent inefficace le charbon activé et contre-indiquent l'évacuation digestive (risque de pneumopathie d'inhalation). Celle-ci peut toutefois être utile en cas d'ingestion récente de poudres ou granulés concentrés.

Le traitement spécifique fait appel au sulfate d'atropine, antagoniste compétitif de l'ACh au niveau des récepteurs muscariniques, mais sans effet sur les signes nicotiques (musculaires et centraux) ni sur l'inhibition de l'AChE. Après mise en route de l'oxygénothérapie (risque de fibrillation ventriculaire en cas d'anoxie), on administre 2 mg par voie IV, dose répétée toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention de signes d'atropinisation franche : tachycardie (jusqu'à 110 bpm), mydriase et assèchement des sécrétions bronchiques. Une perfusion continue (0,02 à 0,08 mg/kg/heure), plus efficace que des injections répétées, est ensuite mise en place dans les formes sévères. Plusieurs dizaines, voire centaines de mg sont parfois nécessaires au cours des premières 24 heures, et sont en général parfaitement tolérées. Au contraire, une atropinisation insuffisante, principale cause d'échec du traitement, peut s'avérer fatale ; l'arrêt de l'atropine doit être progressif.

Place de la pralidoxime

Le méthylsulfate de pralidoxime permet la réactivation de l'AChE : un effet rapide est attendu sur les signes musculaires, en particulier les fasciculations subintrales du diaphragme et des muscles respiratoires qui sont responsables - à côté de l'encombrement bronchique - de la détresse respiratoire pouvant engager le pronostic vital. L'antidote ne franchit pas - ou très peu - la barrière hémato-méningée : des améliorations nettes de l'état de conscience ont pourtant été rapportées. La pralidoxime est indiquée dans les intoxications sévères, en particulier par les OP de la famille des diéthylesters (chlorpyrifos, diazinon, parathion...), pour lesquels aucune réactivation spontanée n'est prévisible.

La pralidoxime doit être administrée avant la 8^e heure, et en tout état de cause avant la 36^e heure où intervient le vieillissement de l'AChE phosphorylée, qui rend le traitement inopérant. La posologie chez l'adulte est de 1 à 2 g dilués dans 100 ml de sérum salé (dose de charge) injectés par voie IV en 15 à 30 minutes. Une perfusion de 1 g par heure doit ensuite être mise en route en raison de la courte demi-vie de l'oxime (74 ± 15 minutes) et de la redistribution secondaire des OP à partir des graisses ; le traitement doit être poursuivi 48 heures. La majorité de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée par voie urinaire.

Les effets indésirables se limitent à une sensation de malaise avec nausées, céphalées et vertiges, dont l'imputabilité est douteuse dans ce contexte. Tachycardie et poussée hypertensive ont été signalées en cas de perfusion trop rapide (plus de 500 mg par minute). La seule contre-indication figurant au RCP du Contrathion® est l'hypersensibilité à la pralidoxime : il s'agit d'une contre-indication de pure précaution dans la mesure où aucune observation documentée de réaction d'hypersensibilité à la pralidoxime n'a été publiée. Les doses doivent être réduites chez les patients dont la fonction rénale est altérée : cette précaution d'emploi apparaît en rapport avec la clairance rénale modeste de la pralidoxime. En pratique néanmoins, il n'y a pas de donnée clinique faisant état d'une accumulation et/ou d'une toxicité de l'antidote chez l'insuffisant rénal.

L'efficacité réelle de la pralidoxime fait toujours débat. La réactivation de l'AChE est avérée in vivo, notamment avec les diéthylesters. En revanche, les quelques essais cliniques randomisés disponibles ne mettent pas en évidence de supériorité du traitement. Dans une étude publiée en 2009 portant sur 235 intoxiqués au Sri Lanka ayant reçu l'antidote ou un placebo, la mortalité a été supérieure dans le groupe traité, la durée moyenne d'intubation similaire. Ces résultats ne reçoivent pas d'explication satisfaisante ; il est probable que la pralidoxime n'ait d'intérêt qu'avec certains OP spécifiques. Dans l'attente de nouvelles études, les consensus d'experts (OMS) vont néanmoins dans le sens d'une réduction de la durée de la ventilation assistée par des doses adéquates (telles qu'indiquées plus haut) d'oximes.

F. Testud

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox