

# Antidotes

V. Danel, C. Tournoud, P. Lheureux, P. Saviuc, P. Hantson, A. Baert, P. Nisse

*Le traitement des intoxications aiguës comporte un traitement symptomatique, systématique pour prévenir et corriger les défaillances vitales, un traitement épurateur digestif, rénal ou extrarénal rarement, un traitement antidotique parfois. Le traitement antidotique est toujours associé au traitement symptomatique. L'existence d'un antidote, véritable médicament, est toujours la conséquence d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'intoxication traitée. L'antidote peut favoriser l'élimination du toxique (chélateurs, immunothérapie), ou une voie métabolique (N-acétylcystéine) ou au contraire empêcher une transformation métabolique (fomépipazole), antagoniser le toxique au niveau d'un récepteur spécifique (naloxone, flumazénil), régénérer un système enzymatique (pralidoxime) ou participer au traitement des symptômes de façon spécifique (glucagon, bleu de méthylène). Les années récentes ont permis d'évaluer et de préciser les indications et les modalités d'utilisation de certains antidotes et ont vu apparaître quelques nouveaux produits. Les antidotes sont envisagés ici selon qu'ils sont indispensables, utiles ou d'utilisation exceptionnelle. Les antidotes ou les traitements spécifiques en cours d'évaluation comme la silibinine, l'octréotide, la L-carnitine, et l'hyperinsulinémie euglycémique, sont particulièrement discutés.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Antidote ; Intoxication ; Traitement spécifique

## Plan

|   |   |
|---|---|
| ■ Introduction  | 1 |
| ■ Définition  | 2 |
| ■ Mécanismes d'action des antidotes   | 2 |
| Modification de la toxicocinétique  | 2 |
| Modification de la toxicodynamie  | 2 |
| Traitement « spécifique » des effets du toxique                                     | 2 |
| ■ Antidotes indispensables aux urgences   | 2 |
| Atropine sulfate (Atropine <sup>®</sup> )   | 2 |
| Bicarbonate de sodium molaire (8,4 %) ou lactate de sodium molaire (11,2 %)         | 3 |
| Diazépam (Valium <sup>®</sup> )   | 3 |
| Flumazénil (Anexate <sup>®</sup> )  | 3 |
| Gluconate de calcium  | 3 |
| Hydroxocobalamine (vitamine B <sub>12</sub> ) (Cyanokit <sup>®</sup> )              | 3 |
| N-acétylcystéine (Fluimucil <sup>®</sup> )  | 4 |
| Naloxone (Narcan <sup>®</sup> , Nalone <sup>®</sup> , Naloxone Merck <sup>®</sup> ) | 4 |
| Phytoménadione (Vitamine K1 Roche <sup>®</sup> )                                    | 4 |
| Pralidoxime (Contrathion <sup>®</sup> )   | 5 |
| Tropatépine (Lepticur <sup>®</sup> )  | 5 |
| ■ Antidotes utiles aux urgences   | 5 |
| Anticorps antidigoxine (Digidot <sup>®</sup> )                                      | 5 |
| Chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)                                    | 6 |
| Éthanol (Curéthyl A <sup>®</sup> )  | 6 |
| Acide édétique sel dicobaltique (Kélocyanor <sup>®</sup> )                          | 6 |
| Fomépipazole (Fomépipazole <sup>®</sup> )   | 6 |
| Glucagon (Glucagen <sup>®</sup> )   | 6 |
| Pyridoxine (Vitamine B <sub>6</sub> <sup>®</sup> )                                  | 7 |
| Viperfav <sup>®</sup>   | 7 |

|   |   |
|---|---|
| ■ Antidotes d'indication exceptionnelle ou dont l'efficacité n'est pas évaluée            | 7 |
| Acide dimercaptosuccinique ou succimer (Succicaptal <sup>®</sup> )                        | 7 |
| Calcium édétate de sodium ou EDTA calcique (Calcium édétate de sodium Serb <sup>®</sup> ) | 7 |
| Déféroxamine (Desféral <sup>®</sup> )   | 7 |
| Dimercaprol (BAL <sup>®</sup> ou « british antilewisite »)                                | 8 |
| D-pénicillamine (Trolovol <sup>®</sup> )  | 8 |
| L-carnitine (Lévocarnil <sup>®</sup> )  | 8 |
| Insuline-glucose (hyperinsulinémie euglycémique)  | 8 |
| Octréotide (Sandostatine <sup>®</sup> )   | 9 |
| Silibinine (Légalon Sil <sup>®</sup> )  | 9 |
| ■ Conclusion  | 9 |

## ■ Introduction

Les intoxications aiguës nécessitent toujours, et parfois uniquement, un traitement symptomatique. Les autres volets du traitement des intoxications sont le traitement épurateur et le traitement antidotique. Seul ce dernier est abordé ici.

Par rapport au nombre de molécules pouvant être impliquées dans une intoxication, le nombre d'antidotes existant est relativement réduit. L'utilisation d'un antidote concerne moins de 5 % des patients hospitalisés pour intoxication [1]. De plus, l'efficacité des antidotes est variable : certains peuvent modifier l'évolution clinique ; d'autres ne vont constituer qu'une thérapeutique d'appoint. Ils posent d'autre part le problème de leur disponibilité, de leur conservation, de leur préemption et de leur coût.

## ■ Définition

Un antidote est un 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.

## ■ Mécanismes d'action des antidotes

Plusieurs types d'action sont possibles [2] (Fig. 1).

### Modification de la toxicocinétique

L'antidote « empêche » le toxique d'atteindre sa « cible » :

- en neutralisant le toxique avant sa résorption digestive (adsorption par le charbon activé) ou dans le secteur circulant (chélateurs des métaux, hydroxocobalamine, immunothérapie) ;
- en inhibant une transformation métabolique (éthanol, fomépipzole) ;
- en favorisant une voie d'élimination (chélateurs des métaux) ou de détoxification (N-acétylcystéine [NAC], thiosulfate de sodium).

### Modification de la toxicodynamie

L'antidote s'oppose aux effets du toxique sur des récepteurs spécifiques :

- en déplaçant le toxique de son récepteur par un antagoniste spécifique (naloxone, flumazénil) ;
- par manipulation de la constante d'affinité (oxygénothérapie hyperbare) ;
- par réactivation d'un récepteur enzymatique (pralidoxime).

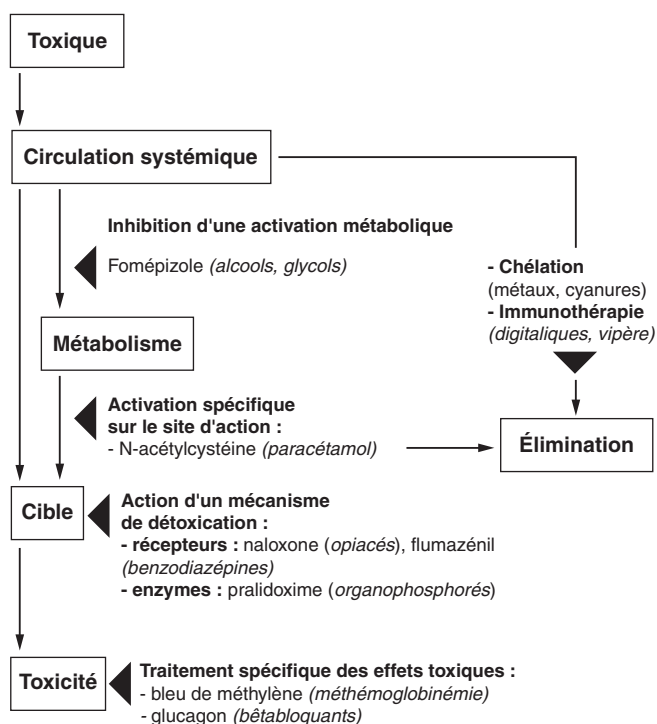


Figure 1. Mécanismes d'action des antidotes.

## Traitement « spécifique » des effets du toxique

L'antidote « corrige » de façon spécifique les effets du toxique :

- en aval du site d'action : atropine, glucose, bleu de méthylène, etc. ;
- en court-circuitant la liaison toxique-récepteur : glucagon (bêtabloquants).

En présence d'une intoxication, l'indication d'un traitement par antidote doit tenir compte de la cinétique de l'antidote par rapport à celle du toxique (demi-vie, voies d'élimination, etc.), de son mode d'administration, ainsi que de ses possibles effets secondaires.

Si certains antidotes sont indispensables dans un service des urgences et doivent donc être disponibles immédiatement, d'autres, en raison de leur faible fréquence d'administration et/ou de leur coût, doivent simplement être disponibles dans un délai raisonnable. L'essentiel, quel que soit le service des urgences et sa position géographique, est de s'organiser en réseau avec d'autres services pouvant lui procurer rapidement les antidotes nécessaires (centre antipoison, pharmacies d'hôpitaux universitaires ou autres, etc.).

La « classification » proposée est basée sur la pratique quotidienne. Ainsi vont être envisagés : les antidotes indispensables aux urgences ; les antidotes utiles aux urgences ; les antidotes dont l'efficacité n'est pas évaluée ou d'indication exceptionnelle, justifiant dans tous les cas un avis spécialisé.

## ■ Antidotes indispensables aux urgences

Parfois utiles dès la phase préhospitalière, ils sont souvent utilisés dans la pratique courante et nécessitent une bonne connaissance de leurs indications et de leurs limites.

### Atropine sulfate (Atropine®)

#### Mode d'action

Antispasmodique anticholinergique.

#### Indications

Intoxications par insecticides organophosphorés ou carbamates anticholinestérasiques [3], neurotoxiques organophosphorés (gaz sarin, soman, tabun) proches des insecticides organophosphorés [4], médicaments parasympathomimétiques, digitaliques (bradycardie sinusale), intoxications aux champignons (syndrome muscarinique).

#### Effets secondaires

Sécheresse buccale, tachycardie sinusale, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, agitation, syndrome confusionnel, qui peut être sévère, en particulier chez la personne âgée.

#### Posologie

Ampoule à 1 mg ; variable selon le toxique et la gravité de l'intoxication, de 1-2 à 5 mg par voie intraveineuse (0,05 mg/kg chez l'enfant), pouvant aller jusqu'à 20 à 30 mg en quelques heures, notamment dans l'intoxication aux insecticides ou aux neurotoxiques organophosphorés (titration en fonction de l'effet sur la bradycardie et l'hypersécrétion trachéobronchique). En prévision d'un possible attentat terroriste, il est important de connaître l'état des stocks d'atropine et de pralidoxime (cf. infra).

## Bicarbonate de sodium molaire (8,4 %) ou lactate de sodium molaire (11,2 %)

### Mode d'action

Les sels de sodium ont une action directe sur le courant sodique, à la phase initiale du potentiel d'action des cellules myocardiques [5].

### Indications

Troubles de conduction intraventriculaire en cas d'intoxication aux antiarythmiques de classe I, aux antidépresseurs tricycliques, à la chloroquine, au dextropropoxyphène (effet stabilisant de membrane avec élargissement du complexe QRS).

### Effets secondaires

Hypokaliémie, alcalose métabolique, surcharge sodée.

### Posologie

De 100 à 200 ml en perfusion intraveineuse lente sur une bonne voie veineuse (soluté hypertonique) (avec apport de chlorure de potassium, 2 g/250 ml) sans dépasser 750 ml (en se basant sur l'affinement du complexe QRS).

## Diazépam (Valium®)

Sans insister sur ce médicament bien connu, il faut rappeler que de nombreux toxiques peuvent être convulsivants :

- l'isoniazide (un traitement spécifique par pyridoxine est recommandé dès que possible, cf. infra) ;
- les antidépresseurs tricycliques (et plus rarement les antisérotoninergiques) ;
- les phénothiazines ;
- les psychostimulants (amphétamines, cocaïne, ecstasy, théophylline, caféine, éphédrine, etc.) ; l'effet sédatif du diazépam est intéressant dans cette indication ;
- les rodenticides (strychnine, chloralose, crimidine, etc.) ;
- les anesthésiques locaux ;
- les chélateurs (déféroxamine, D-pénicillamine, etc.).

À signaler l'intérêt parfois controversé du diazépam intraveineux dans le traitement de l'intoxication sévère à la chloroquine (dose supposée ingérée supérieure à 4 g, QRS supérieur à 0,10 s, pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg) ; le diazépam est alors utilisé à doses importantes : de 1 à 2 mg/kg en dose de charge, puis de 2 à 4 mg/kg/j [6].

## Flumazénil (Anexate®)

### Mode d'action

Antagoniste compétitif spécifique des récepteurs aux benzodiazépines.

### Indications

Intoxication pure aux benzodiazépines ou aux imidazopyridines (zolpidem, zopiclone). Il peut être une aide au diagnostic d'un coma ou de troubles neuropsychiques inexplicables, d'une dépression respiratoire, en particulier chez le sujet âgé [7].

### Contre-indications et précautions

Intoxication concomitante aux antidépresseurs tricycliques ou à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (risque de convulsions). Sa courte durée d'action expose en cas d'administration unique à une nouvelle aggravation des troubles de conscience et de la dépression respiratoire. L'utilisation chez un intoxiqué dépendant expose au risque de syndrome de sevrage (convulsions) et nécessite une titration.

### Posologie

Ampoules de 0,5 mg/5 ml ou 1 mg/10 ml. Dose de 0,2 mg en intraveineuse, à répéter minute après minute jusqu'à administration de 1 à 2 mg (0,01 mg/kg chez l'enfant) pour atteindre l'objectif thérapeutique : obtention de signes de réveil franc et levée de la dépression respiratoire. Il peut être utilisé en injections intraveineuses discontinues ou en perfusion intraveineuse continue après l'obtention de signes de réveil. En l'absence d'effet après l'administration de 2 mg, les troubles de conscience ne sont probablement pas dus uniquement aux benzodiazépines.

## Gluconate de calcium

### Mode d'action

En présence de fluor, il forme un sel de fluorure devenu inactif.

### Indications

Brûlures par acide fluorhydrique, hypocalcémie compliquant des brûlures cutanées étendues par acide fluorhydrique ou en cas d'ingestion d'acide fluorhydrique. Sur des bases expérimentales, il a été proposé (comme le chlorure de calcium) dans les intoxications aux inhibiteurs calciques (effet inotrope positif transitoire), sans que l'efficacité n'ait été démontrée en clinique humaine.

### Effets secondaires

Hypercalcémie, arythmie cardiaque (troubles du rythme en cas de prise concomitante de digitaliques), constipation.

### Posologie

Ampoule de 10 ml de solution à 10 % (10 ml = 1 g) ou gel à 2,5 %. La forme gel à 2,5 % (AP-HP) est adaptée aux brûlures cutanées (le plus souvent digitales) : ce traitement doit être appliqué le plus rapidement possible (après décontamination à l'eau), plusieurs fois par jour et ce pendant plusieurs jours. Le traitement des brûlures digitales peut nécessiter, après avis spécialisé toxicologique et chirurgical, l'administration de gluconate de calcium par voie intraveineuse ou intra-artérielle : dans ces cas, le contrôle régulier de la calcémie et de l'électrocardiogramme est indispensable. De même, en cas de brûlures cutanées étendues ou lors d'ingestion, le pronostic vital peut être engagé par la survenue d'une hypocalcémie nécessitant l'administration de gluconate de calcium par voie intraveineuse (sous contrôle de la calcémie et de l'électrocardiogramme). Dans ce cas, on utilise une à deux ampoules en injection intraveineuse lente, à renouveler si nécessaire. Les brûlures oculaires peuvent nécessiter l'administration intraoculaire de gluconate dilué (solution à 1 %).

## Hydroxocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) (Cyanokit®)

### Mode d'action

Complexation des ions cyanures sous forme de cyanocobalamine atoxique. L'hydroxocobalamine restaure l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale.

### Indications

Intoxication aux cyanures et aux fumées d'incendie, parallèlement à l'administration d'oxygène, devant tout signe même mineur d'hypoxie cérébrale et en cas de collapsus cardiovasculaire [8, 9].

### Contre-indication relative

Hypersensibilité connue à la vitamine B<sub>12</sub> (à évaluer par rapport au risque vital).

## Effets secondaires

Risque allergique (rare dans cette indication), coloration rose des téguments et des urines. La tolérance générale est excellente.

## Posologie

Flacon de 2,5 g. Le kit contient deux flacons de 2,5 g d'hydroxocobalamine à diluer. Dose initiale de 5 g (70 mg/kg chez l'adulte et l'enfant) en injection intraveineuse sur 30 minutes, à répéter une ou deux fois en fonction de l'état clinique.

Il faut mentionner ici le thiosulfate de sodium, moins utilisé en France dans les intoxications aux cyanures et fumées d'incendie, qui peut être utile dans les intoxications aux nitriles donnant une symptomatologie retardée. Il entraîne une inactivation des cyanures par la voie de la rhodanèse de Lang avec formation de thiocyanate atoxique. Il se présente sous la forme d'une solution à 25 %. La posologie en cas d'intoxication aux cyanures est de 50 ml de cette solution, soit environ 12,5 g chez l'adulte en intraveineuse très lente (1,62 ml/kg, soit 412 mg/kg chez l'enfant).

## N-acétylcystéine (Fluimucil®)

### Mode d'action

La NAC apporte dans le plasma de la cystéine, précurseur du glutathion intracellulaire. Le glutathion est capable de neutraliser le métabolite cytotoxique (N-acétyl-P-benzoquinoneimine [NABQI]) issu de la biotransformation du paracétamol par la voie du cytochrome P-450-2E1. Lors d'une intoxication, le glutathion est consommé : la NAC permet de reconstituer le stock de glutathion [10]. Elle aurait également un rôle cytoprotecteur hépatique non spécifique en s'opposant aux lésions oxydatives induites par certains toxiques.

### Indications

Administration précoce, moins de 8 heures après ingestion d'une dose hépatotoxique de paracétamol (supérieure ou égale à 150 mg/kg chez l'adulte, et à 200 mg/kg chez l'enfant), à discuter (avis spécialisé toxicologique) en cas d'intoxication par d'autres hépatotoxiques (chloroforme, tétrachlorure de carbone, syndrome phalloïdien, etc.). L'indication d'administration de la NAC doit être posée en fonction de la paracétamolémie, effectuée en urgence, et reportée sur le nomogramme prédictif de Prescott (Fig. 2). En cas de prise en charge tardive (plus de 8 heures après ingestion d'une dose toxique), la NAC doit être administrée sans attendre les résultats de la paracétamolémie.

### Effets secondaires

Rash cutané, bronchospasme, choc anaphylactoïde (rare). Ces manifestations sont plus fréquentes en cas de perfusion rapide de la dose de charge et/ou si l'indication n'est pas justifiée [11].

### Posologie

Flacon de 5 g/25 ml : 300 mg/kg/j au total, en perfusion intraveineuse, répartis en 150 mg/kg en 60 minutes, puis 50 mg/kg sur les 4 heures suivantes, et enfin 100 mg/kg sur les 20 heures suivantes. En cas d'administration par voie orale, la dose initiale est de 140 mg/kg en solution diluée, puis 70 mg/kg/4 heures (17 fois). Le traitement per os est aussi efficace que la voie intraveineuse : il présente comme inconvénients une administration difficile en cas de vomissements et une durée plus longue du traitement (72 heures). En cas d'atteinte hépatique, le traitement doit être prolongé deux voire plusieurs jours, jusqu'à la diminution des alanine-transférases et la remontée des facteurs de coagulation ; la dose recommandée actuellement est de 150 mg/kg/j en perfusion intraveineuse continue [12].

### Taux sanguins

( $\mu\text{g/ml}$  ou  $\text{mg/l}$ )

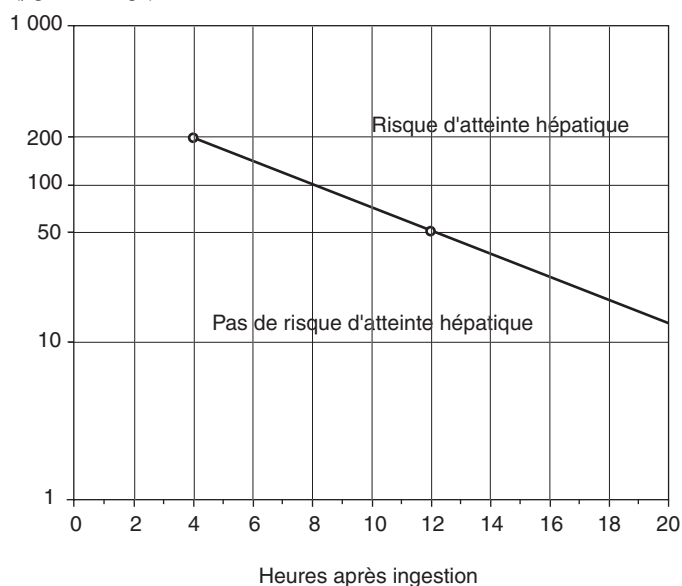


Figure 2. Nomogramme de Prescott. Appréciation du risque d'hépatotoxicité en fonction de la paracétamolémie.

## Naloxone (Narcan®, Nalone®, Naloxone Merck®)

### Mode d'action

Antagoniste compétitif spécifique des récepteurs aux opiacés.

### Indications

Diagnostic et traitement de l'intoxication aux opiacés (héroïne, morphine et dérivés, peu ou pas efficace sur la buprénorphine, le dextropropoxyphène), traitement de la dépression respiratoire due aux opiacés.

### Effets secondaires

En raison de sa courte durée d'action, risque de nouvelle dépression respiratoire (remorphinisation) ; risque également de syndrome de sevrage d'apparition brutale lors de l'administration initiale, ce qui justifie une titration de la dose.

### Posologie

Ampoule de 1 ml à 0,4 mg. Une ampoule à diluer dans 10 ml de sérum physiologique, à administrer à doses progressives de 0,1 mg toutes les 2 à 3 minutes (de 0,01 à 0,03 mg/kg chez l'enfant), jusqu'à 2 mg voire au maximum 10 mg, en fonction de l'effet sur la fréquence respiratoire ; au-delà, la dépression respiratoire n'est probablement pas due aux seuls opiacés. L'objectif est de prévenir ou traiter la dépression respiratoire ; l'obtention ou le maintien d'une fréquence respiratoire supérieure à 12 c/min est habituellement recommandé. Une perfusion intraveineuse continue peut être mise en place à la suite de l'injection initiale s'il existe un risque important de remorphinisation secondaire (intoxication par morphinique d'action prolongée comme la méthadone ou d'héroïne à doses massives en cas de rupture de sachets dans le tube digestif). Une posologie horaire correspondant aux deux tiers de la dose efficace initiale est habituellement suffisante.

## Phytoménadione (Vitamine K1 Roche®)

### Mode d'action

Facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs protéines de la coagulation.



## Indications

Hypoprothrombinémie (surdosage en antivitamine K médicamenteux, intoxications par raticides anticoagulants ou plantes contenant des dérivés coumariniques [grande férule]).

## Effets secondaires

Réaction d'hypersensibilité.

## Posologie

Ampoule de 10 mg ; soluté buvable et injectable. Le plus souvent, de 10 à 20 mg par voie intraveineuse sur 24 heures (en association ou non avec des facteurs de coagulation injectables), 100 mg/j per os en cas d'intoxication aux raticides anticoagulants avec taux de prothrombine inférieur à 60 % (*international normalized ratio* supérieur à 3). Les doses ultérieures sont à ajuster selon la valeur du taux de prothrombine. Dans le cas d'ingestion de raticide fortement concentré en solution huileuse, l'administration de vitamine K peut être nécessaire pendant plusieurs semaines. L'administration de vitamine K n'est pas reprise lorsque le taux de prothrombine reste supérieur à 60 % 48 heures après l'arrêt du traitement.

## Pralidoxime (Contrathion®)

### Mode d'action

Réactivation des cholinestérases par fixation sur le groupe alkyphosphate du complexe organophosphoré-cholinestérase.

### Indications

À utiliser en association avec l'atropine dans les intoxications aux insecticides organophosphorés anticholinestérasiques et aux neurotoxiques organophosphorés (sarin, tabun, soman) [3, 4, 13]. La pralidoxime n'est pas utile avec les carbamates insecticides car la liaison avec l'acétylcholinestérase est rapidement et spontanément réversible.

### Effets secondaires

Tachycardie, laryngospasme, vertiges, vision floue, augmentation de la pression artérielle, diplopie, élévation transitoire des enzymes hépatiques.

### Posologie

Flacon de 200 mg de pralidoxime ; voie intraveineuse préférentielle, éventuellement sous-cutanée ou intramusculaire. Dose de charge de 400 mg à 2 g en perfusion intraveineuse de 30 minutes (enfant : de 20 à 40 mg/kg), puis dose d'entretien de 8 à 10 mg/kg/h. Durée du traitement : de 4 à 6 jours, et jusqu'à 3 semaines dans certains cas.

## Tropatépine (Lepticur®)

### Mode d'action

Anticholinergique de synthèse agissant par antagonisme des effets muscariniques de l'acétylcholine au niveau central et périphérique.

### Indications

Syndrome extrapyramidal des neuroleptiques, plus fréquemment dyskinésies au métoclopramide (Primpéran®).

### Effets secondaires

Effets atropiniques dose-dépendants (tachycardie, rétention urinaire, sécheresse de bouche, etc.). Contre-indiqué pendant la grossesse.

## Posologie

Ampoule de 10 mg ; de 10 à 20 mg en injection intramusculaire ou intraveineuse lente (pas de dose définie dans cette indication chez l'enfant, à adapter en fonction du poids).

## ■ Antidotes utiles aux urgences

Certains antidotes, en raison de leur coût notamment ou de leur très faible fréquence d'utilisation, ne sont pas disponibles dans tous les services des urgences : ils doivent cependant être obtenus si nécessaire dans un délai bref, idéalement en moins de 2 heures pour certains, auprès des centres antipoison ou des pharmacies des hôpitaux.

## Anticorps antidigoxine (Digidot®)

### Mode d'action

Fragments Fab purifiés résultant de l'immunisation de moutons contre un complexe digoxine/albumine. L'administration de ces fragments permet souvent de corriger les problèmes vitaux de l'intoxication : troubles de conduction, arythmies et hyperkaliémie, choc cardiogénique [14].

### Indications

Intoxication aiguë par digoxine, surdosage digitalique avec signes de gravité (âge, existence d'une cardiopathie antérieure, troubles de conduction, troubles du rythme, hyperkaliémie), intoxications par plantes contenant des glycosides cardiotoniques (digitale, laurier rose, etc.) [15], intoxication par préparations à base de crapauds du genre *Bufo*. La concentration sanguine de digitaliques, même élevée, n'est pas un critère d'utilisation des anticorps ; elle permet néanmoins et chaque fois que possible de confirmer l'intoxication avant l'utilisation d'un traitement coûteux.

### Effets secondaires

Rares réactions d'hypersensibilité en raison de l'origine ovine, aggravation d'une décompensation cardiaque chez les patients traités habituellement par digitaliques.

### Posologie

Un flacon de 80 mg neutralise 1 mg de digoxine.

En cas d'intoxication aiguë, la dose d'anticorps à administrer peut être estimée d'après la quantité de digoxine ingérée, selon l'équation suivante :

$$\text{Digidot}^{\circledR} \text{ (mg)} = \text{mg de digoxine ingérée} \times 0,6 \times 80$$

En cas de surdosage chronique ou en cas d'intoxication aiguë (dans ce dernier cas, à partir de la huitième heure lorsque la phase de distribution est terminée), la dose d'anticorps peut aussi être estimée en fonction des concentrations sériques de digoxine, selon l'équation suivante :

$$\text{Digidot}^{\circledR} \text{ (mg)} = [\text{digoxinémie (ng/ml)} \times 5,6 \times \text{poids} \times 80] / 1\ 000$$

Si la quantité de digitaliques ingérée et/ou la concentration sérique de digoxine sont inconnues :

- en présence de symptômes tels que tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire, administrer de quatre à six flacons (soit de 320 à 480 mg) de Digidot® en 20 à 30 minutes ;
- dans les autres cas, administrer deux flacons (soit 160 mg) de Digidot® en 15 à 20 minutes.

L'amélioration clinique (troubles du rythme en particulier) débute en général dans les 30 minutes qui suivent la fin de la perfusion ; en l'absence d'amélioration, une nouvelle administration de Digidot® est effectuée selon les modalités précédentes, une heure après le début de la première perfusion, si les symptômes sont en relation avec l'intoxication digitalique [16].

## Chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène)

### Mode d'action

Il agit comme cofacteur dans la réduction intraérythrocytaire de la méthémoglobine, en présence de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), chez les sujets non déficients en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) (la G6PD intervient dans la glycolyse aérobie qui permet la production de NADPH).

### Indications

Méthémoglobinémie lors d'une intoxication aux nitrates, nitrites, aniline, etc. [17, 18]. L'administration concomitante d'oxygène permet d'augmenter la quantité d'oxygène dissous. Il est peu efficace en cas de sulfhémoglobinémie ou de méthémoglobinémie due à l'ingestion de chlorates de sodium ou de potassium, en raison d'altérations membranaires érythrocytaires et de l'inactivation de la G6PD. Dans ce cas, l'exsanguino-transfusion peut être nécessaire pour corriger l'hémolyse et la méthémoglobinémie. Le bleu de méthylène est indiqué en présence de symptômes d'hypoxie et/ou d'une méthémoglobinémie supérieure ou égale à 30 %.

### Effets secondaires

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, vertiges, dyspnée, anémie hémolytique. Le bleu de méthylène est lui-même un agent oxydant donc méthémoglobinisant à fortes doses.

### Posologie

Ampoule de 1 ml de solution à 1 %, soit 10 mg/ampoule ; de 1 à 2 mg/kg, soit chez l'adulte de cinq à dix ampoules diluées dans du sérum glucosé à 5 % ou du sérum physiologique à administrer en 10 à 15 minutes par voie intraveineuse. On peut répéter cette dose 1 heure après à la même posologie (sans dépasser 7 mg/kg). Le critère d'arrêt ou de poursuite du traitement est le pourcentage de méthémoglobinémie (la coloration des téguments n'est pas un bon indicateur).

## Éthanol (Curéthyl A®)

L'éthanol empêche, par saturation enzymatique, la métabolisation par l'alcool déshydrogénase de l'alcool méthylique (méthanol) en acide formique et de l'éthylène glycol en oxalates qui sont plus toxiques que les molécules mères. Compte tenu de ses effets indésirables, notamment chez l'enfant, et de la difficulté à maintenir une alcoolémie efficace de 1 g/l, l'alcool éthylique ne doit plus être utilisé et doit être remplacé par le fomépizole (cf. infra).

## Acide édétique sel dicobaltique (Kélocyanor®)

### Mode d'action

Formation, avec les ions cyanures, de complexes stables éliminés dans les urines.

### Indications

Intoxication cyanhydrique confirmée (non complexé au cyanure, le cobalt est responsable de nombreux effets secondaires). Son utilisation avait été abandonnée en France dans l'intoxication cyanhydrique au profit de l'hydroxocobalamine. Il connaît actuellement un regain d'intérêt dans le cadre du terrorisme chimique en raison de sa disponibilité, de son faible coût et de sa facilité de stockage [4].

### Effets secondaires

Troubles digestifs, sudation, hypotension ou hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque, œdème de la face, réactions allergiques. Les effets secondaires sont d'autant plus importants que l'intoxication est modérée ou inexistante (effets cardiovasculaires du cobalt en particulier).

### Posologie

Solution à 1,5 %, ampoule de 20 ml à 300 mg ; injection de deux ampoules par voie intraveineuse, suivie de l'administration de glucose ; une troisième ampoule peut être administrée 5 minutes après en fonction de la clinique (dose non établie chez l'enfant).

## Fomépizole (Fomépizole®)

### Mode d'action

Dérivé pyrazolé qui agit par inhibition de l'alcool déshydrogénase, bloquant la production de métabolites toxiques.

### Indications

Intoxication à l'éthylène glycol et au méthanol, et éventuellement aux autres alcools toxiques (hors autorisation de mise sur le marché [AMM]) [19, 20]. Le fomépizole peut être indiqué pour traiter l'effet antabuse survenant lors de l'ingestion de coprins et d'alcool, mais il n'existe pas actuellement de données cliniques validées.

### Effets secondaires

Troubles digestifs, prurit, urticaire, augmentation transitoire des transaminases et des créatine-kinases. Globalement, les effets secondaires sont rares. L'utilisation chez l'enfant (quoique rare) est possible sans effet secondaire notable signalé, actuellement hors AMM ; la posologie rapportée au poids est comparable à celle de l'adulte [21].

### Posologie

Flacon de 20 ml à 100 mg. Dose initiale de 15 mg/kg, suivie de 10 mg/kg/12 heures, en perfusion intraveineuse. Ce produit est dialysable, nécessitant une adaptation thérapeutique pendant la séance d'hémodialyse.

## Glucagon (Glucagen®)

### Mode d'action

Hormone hyperglycémisante qui stimule la synthèse des catécholamines, effet inotrope et chronotrope positif par activation d'une adénylate cyclase différente de celle couplée au récepteur bêta [22].

### Indications

Intoxication aux bêtabloquants, aux anticalciques, aux antidiabétiques.

### Effets secondaires

Réactions allergiques, troubles digestifs, tachycardie, hypoglycémie.

### Posologie

Ampoule de 1 mg/ml ; de 5 à 10 mg en 1 minute par voie intraveineuse, puis relais par perfusion intraveineuse (de 5 à 10 mg/h) si la dose de charge a été efficace. L'efficacité sur le plan cardiovasculaire est en pratique variable, n'excluant pas le recours aux vasopresseurs.

## Pyridoxine (Vitamine B<sub>6</sub>®)

### Mode d'action

La pyridoxine est un cofacteur intervenant dans de nombreuses réactions enzymatiques du métabolisme des acides aminés. Sa forme active est le phosphate de pyridoxal (P5P). Par exemple, dans l'intoxication à l'isoniazide, on note une déplétion en pyridoxine (par combinaison du P5P avec l'isoniazide augmentant l'excrétion urinaire) et une diminution de l'activation de la pyridoxine en P5P (par inhibition de la pyridoxal phosphokinase) ; la déplétion en P5P entraîne une diminution de la production de l'acide gamma-amino-butyrique à partir de l'acide glutamique, responsable de l'hyperexcitabilité du système nerveux central [23].

### Indications

Intoxication par isoniazide, par gyromitre (champignon), par hydrazine.

### Effets secondaires

Tachypnée, neuropathie périphérique, convulsions (à fortes doses).

### Posologie

Ampoule de 250 mg/5 ml ; la dose usuelle est de 1 gramme par gramme d'isoniazide ingéré, ou 5 g (70 mg/kg chez l'enfant) dans 50 à 100 ml, en perfusion intraveineuse sur 30 minutes, à répéter en cas de coma ou convulsions jusqu'à cessation des convulsions (action synergique avec le diazépam). Des doses moindres ont été utilisées dans les autres intoxications (25 mg/kg).

## Viperfav®

### Mode d'action

Fragments (ab') 2 d'immunoglobulines équine antivenimeuses de vipères européennes.

### Indications

Envenimations par vipères européennes (grade 2 ou 3) [24].

### Effets secondaires rares

Réaction allergique immédiate (dyspnée, urticaire, choc anaphylactique rare) ou retardée (maladie sérique).

### Posologie

Flacon de 4 ml à administrer par voie intraveineuse après dilution dans 100 ml de soluté isotonique, à perfuser en 1 heure (chez l'adulte et l'enfant, quels que soient l'âge et le poids). Peut être renouvelé deux fois à 5 heures d'intervalle en fonction de l'évolution clinique. Toutefois, les données cliniques actuelles et la demi-vie d'élimination du venin (8 heures) permettent de penser qu'une seule dose de 4 ml suffit dans la quasi-totalité des cas.

En ce qui concerne les serpents venimeux exotiques, l'obtention d'un sérum antivenimeux est toujours un problème complexe, d'autant plus que ces sérums n'ont souvent pas d'AMM en France.

## ■ Antidotes d'indication exceptionnelle ou dont l'efficacité n'est pas évaluée

D'autres antidotes sont plus rarement utilisés, tels les chélateurs des métaux. Ils ne devraient être utilisés qu'après obtention d'un avis spécialisé.

## Acide dimercaptosuccinique ou succimer (Succicaptal®)

### Mode d'action

Formation avec les métaux de complexes stables hydrosolubles, éliminés dans les urines [25].

### Indications

Intoxication par le plomb (surtout chez l'enfant en raison de la voie d'administration orale), le mercure, l'arsenic.

### Effets secondaires

Troubles digestifs, urticaire, éosinophilie, augmentation des transaminases, vertiges, céphalées, paresthésies.

### Posologie

Gélule de 200 mg ; 10 mg/kg/8 heures pendant 5 jours, puis 10 mg/kg/12 heures pendant 2 semaines chez l'adulte (et chez l'enfant). La dose maximale journalière est de 1,8 g.

## Calcium édétate de sodium ou EDTA calcique (Calcium édétate de sodium Serb®)

### Mode d'action

Formation avec les métaux de complexes stables hydrosolubles, éliminés dans les urines.

### Indications

Intoxication par le plomb. Utilisation pour le test de plomburie provoquée (permet d'indiquer, avec la plombémie, le traitement chélateur chez l'adulte) et pour le traitement chélateur chez l'adulte et l'enfant [25, 26].

### Effets indésirables

Lors de perfusion trop rapide : céphalées, vomissements, fièvre, congestion nasale, malaise général, hypotension artérielle. Risques allergiques et de survenue de nécrose tubulaire rénale.

### Posologie

Ampoule de 500 mg/10 ml à administrer en perfusion lente (1 heure) après dilution dans 250 ml de sérum physiologique ou de glucose. Dose usuelle : 1 à 2 ampoules/j pendant 5 jours. La cure peut être recommencée après une période de repos de 7 jours.

## Déféroxamine (Desféral®)

### Mode d'action

Agent chélateur des anions trivalents. La déféroxamine est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferroxamine, éliminé dans les urines qu'il colore en rouge orangé [27].

### Indications

Intoxication au fer (et à l'aluminium).

### Effets secondaires

*Flush*, urticaire, tachycardie, hypotension, choc, céphalées, nausées, altération de la vision et de l'audition, augmentation de la sensibilité aux infections, détresse respiratoire lors de perfusions prolongées à fortes doses, insuffisance rénale.

## Posologie

Flacon de 500 mg/5 ml ou 2 g/20 ml par voie intramusculaire ou intraveineuse lente : dose initiale de 1 g (sans dépasser 15 mg/kg/h en cas de choc) suivi par 500 mg/4 à 12 heures sans dépasser 6 g/j (chez l'enfant, 50 mg/kg/dose à renouveler toutes les 6 heures en cas d'intoxication aiguë).

## Dimercaprol (BAL<sup>®</sup> ou « british antilewisite »)

### Mode d'action

Le dimercaprol a une plus grande affinité que les protéines pour l'arsenic, le mercure ou l'or, et forme avec ces derniers des composés stables excrétés dans les urines [28].

### Indications

Intoxications aiguës à l'arsenic, au mercure, à l'or, au zinc, au cuivre, à l'antimoine. Il fait partie des stocks d'antidotes constitués dans le cadre du terrorisme chimique : il peut se lier à l'atome d'arsenic présent dans la molécule de lewisite et déplacer cette molécule de son récepteur. Il peut ainsi prévenir ou limiter les manifestations systémiques de ce gaz vésicant.

### Effets secondaires

Hypertension artérielle, tachycardie, céphalées, nausées, douleur au point d'injection (car solution huileuse contenant cependant de la butacaine). Contre-indication relative en cas d'allergie à la cacahuète.

### Posologie

Ampoule de 200 mg ; injection intramusculaire de 3 à 5 mg/kg six fois par jour pendant 2 jours, puis quatre fois par jour à j3, puis deux fois par jour jusqu'à j10. En pédiatrie, de 50 à 75 mg/m<sup>2</sup> par voie intramusculaire toutes les 4 heures sans dépasser 450 mg/j pendant 5 jours.

## D-pénicillamine (Trolovol<sup>®</sup>)

### Mode d'action

Chélation du cuivre sérique.

### Indications

Intoxication au cuivre [29], mais aussi au mercure, au cadmium.

### Effets secondaires

Troubles digestifs, éruption cutanée, prurit, protéinurie, insuffisance rénale, thrombopénie, pneumopathie interstitielle, atteintes auto-immunes (myasthénie, lupus induit, etc.).

### Posologie

Comprimé de 300 mg ; de 1 200 à 1 800 mg/j en plusieurs prises (20 mg/kg/j chez l'enfant).

Certains « antidotes » semblent intéressants, mais les données scientifiques actuelles sont encore insuffisantes pour pouvoir affirmer leur efficacité. Les circonstances de leur utilisation devraient être rigoureusement documentées afin d'aider à leur évaluation et leur validation éventuelles.

## L-carnitine (Lévocarnil<sup>®</sup>)

Malgré une bonne tolérance habituelle, le traitement par acide valproïque peut se compliquer de pancréatite hémorragique, de troubles de l'hématopoïèse, d'hépatite toxique ou

d'encéphalopathie hyperammonémique. Certaines données suggèrent que ces deux dernières complications pourraient être favorisées par la carence en L-carnitine, qui peut elle-même être induite par le traitement par l'acide valproïque. Un certain nombre d'études et d'observations cliniques suggèrent l'efficacité prophylactique des suppléments de L-carnitine pour prévenir l'hépatite toxique ou l'hyperammonémie. Certaines recommandations ont été formulées, en particulier en pédiatrie chez les patients reconnus à risque (âge inférieur à 2 ans, anticonvulsivants multiples, dénutrition, régime cétogène, hypocarnitinémie).

En cas d'intoxication aiguë par l'acide valproïque, la L-carnitine normalise le métabolisme de l'acide valproïque, mais aucune donnée clinique actuellement disponible ne montre un effet bénéfique sur l'altération de conscience.

Une meilleure définition des indications thérapeutiques et prophylactiques nécessite encore des études plus larges et bien construites. Toutefois, les données actuelles justifient une utilisation de la L-carnitine en cas d'hépatotoxicité ou d'hyperammonémie, qu'elles surviennent dans le cadre d'un traitement chronique ou à la suite d'une intoxication aiguë [30, 31]. La L-carnitine est assez largement disponible, en raison de ses indications en médecine néonatale, et elle est généralement bien tolérée. Une administration intraveineuse plutôt qu'orale est préconisée, en raison de la biodisponibilité limitée. Devant une hyperammonémie ou une élévation des enzymes hépatiques, les posologies recommandées sont : chez le patient symptomatique, de 100 mg/kg (sans dépasser 6 g) en perfusion intraveineuse de 30 minutes, puis 15 mg/kg en intraveineuse en 30 minutes toutes les 4 heures ; chez le patient asymptomatique, de 100 mg/kg par jour par voie orale en quatre fois (sans dépasser 3 g par jour).

## Insuline-glucose (hyperinsulinémie euglycémique)

Les anticalciques bloquent l'influx de calcium via les canaux calciques de type L voltage-dépendants. L'intoxication provoque une vasodilatation périphérique et une altération de la contractilité myocardique. Le vérapamil et le diltiazem altèrent aussi l'excitabilité sinoatriale et la conduction auriculoventriculaire. Le tableau clinique est dominé par l'hypotension artérielle, la bradycardie et les troubles de conduction. Le blocage des canaux calciques altère aussi la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas et l'hyperglycémie est fréquente.

Les approches antidotiques conventionnelles consistent à tenter de s'opposer au blocage des canaux par l'administration de sels de calcium ou à augmenter l'adénosine monophosphorique cyclique par stimulation des récepteurs bêta (catécholamines), l'administration de glucagon ou d'inhibiteurs de la phosphodiesterase. Les troubles du rythme et de conduction peuvent nécessiter l'administration d'atropine, d'isoprénaline ou plus exceptionnellement l'entraînement électrosystolique. La contre-pulsion aortique ou l'assistance circulatoire extracorporelle peuvent s'avérer nécessaire en cas de choc cardiogénique réfractaire [22].

L'hyperinsulinémie euglycémique consiste en l'administration d'insuline (de 0,5 à 1 UI/kg/h), tout en maintenant la glycémie dans les limites de la normale. Dans des conditions normales, les acides gras libres constituent la principale source d'énergie du myocarde. Dans les situations de stress, l'utilisation de glucose devient préférentielle. Or, les anticalciques, en particulier le vérapamil, ont un effet diabétogène, tant par leur effet sur les cellules bêta pancréatiques que par l'induction d'une résistance à l'insuline [32, 33].

Plusieurs études animales ont évalué l'intérêt de l'hyperinsulinémie euglycémique dans un modèle d'intoxication au vérapamil chez le chien et ont montré une amélioration de la contractilité et de la survie. Plus qu'un effet sur les canaux calciques, l'effet bénéfique semble surtout lié à l'amélioration du métabolisme des hydrates de carbone, du lactate et des acides gras libres par les cardiomyocytes. La littérature rapporte une



quinzaine de cas cliniques de traitement par hyperinsulinémie euglycémique et une série rétrospective de 40. Une amélioration de la pression artérielle est généralement observée avec un délai de 30 à 90 minutes. En revanche, il y a peu d'effets sur la bradycardie et les troubles de conduction. Des échecs ont été rapportés, surtout en cas d'instauration tardive du traitement. La durée de la perfusion d'insuline est très variable, dépassant parfois 2 jours.

Les deux effets indésirables principaux sont l'hypoglycémie et l'hypokaliémie. Même si certains patients ne nécessitent pas de suppléments de glucose compte tenu de l'effet diabétogène des anticalciques, la glycémie doit être étroitement surveillée. L'hypokaliémie de transfert ne doit pas être traitée si elle est asymptomatique et modérée. Elle pourrait même avoir un effet bénéfique sur la réactivation des canaux calciques.

Compte tenu de l'expérience actuelle, il paraît licite de proposer l'introduction de l'hyperinsulinémie euglycémique dans le traitement des intoxications impliquant des anticalciques accompagnées d'instabilité hémodynamique, en association avec les mesures conventionnelles, sans attendre l'échec de celles-ci.

Certaines données expérimentales animales suggèrent aussi l'intérêt de l'hyperinsulinémie euglycémique dans l'intoxication par les bêtabloquants. Les résultats pourraient s'avérer supérieurs à ceux du glucagon. Les données cliniques manquent à ce jour.

## Octréotide (Sandostatine®)

L'octréotide est un analogue synthétique de la somatostatine. Ses effets pharmacologiques sont similaires, mais plus puissants et plus prolongés. En particulier, l'octréotide est un puissant inhibiteur de la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots pancréatiques. Compte tenu de multiples indications non toxicologiques en gastroentérologie et en endocrinologie, l'octréotide est assez largement disponible [34].

La somatostatine s'est avérée efficace pour prévenir la libération d'insuline stimulée par la perfusion de glucose ou l'administration de tolbutamide, mais cet effet est de trop courte durée pour être réellement utile dans le traitement d'une intoxication par les sulfonylurées. Une étude randomisée et croisée sur huit volontaires, réalisée dans un modèle simulant une intoxication modérée au glipizide, a montré que l'octréotide permettait de réduire plus efficacement que le diazoxide l'insulinémie la quantité de glucose requise pour prévenir l'hypoglycémie. Après arrêt du traitement 13 heures après l'ingestion de glipizide, tous les sujets traités par glucose seul, ou par glucose et diazoxide, ont développé une hypoglycémie, alors qu'une hypoglycémie n'est survenue que chez deux sujets après traitement par octréotide.

Dans la littérature, l'expérience clinique utilisant l'octréotide dans le traitement des intoxications par sulfonylurées est encore limitée à quelques observations chez l'adulte et l'enfant. Chez l'adulte, les doses utilisées ont varié de 40 à 100 µg. L'octréotide a généralement été administré par voie sous-cutanée toutes les 6 à 12 heures. La durée du traitement dépend de différents facteurs (dose ingérée, durée d'action, fonction rénale), mais est souvent de 48 à 72 heures. Si l'administration d'octréotide simplifie la prise en charge du patient, elle ne permet pas de raccourcir la durée de surveillance et il faut garder le patient en surveillance au moins 12 à 24 heures après la dernière dose. En pédiatrie, l'administration intraveineuse continue (30 ng/kg/min) après un dose de charge intraveineuse de 1,25 µg/kg a été utilisée.

Le traitement est généralement bien toléré : les effets secondaires rapportés lors de l'utilisation à court terme d'octréotide dans cette indication consistent en douleurs au site d'injection et troubles digestifs bénins. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour préciser la dose et l'intervalle optimal d'administration, il apparaît déjà raisonnable de recommander l'utilisation d'octréotide dans les intoxications impliquant des sulfonylurées et accompagnées d'hypoglycémie, surtout si celle-ci récidive après administration de sucre.

## Silibinine (Légalon Sil®)

Indiquée dans le syndrome phalloïdien, la silibinine est le principal composé de la silymarine extraite du chardon Marie ; elle limiterait le transport intrahépatocytaire des amatoxines et aurait une action bénéfique sur l'acide ribonucléique polymérase. La posologie est de quatre ampoules de 350 mg par jour chez l'adulte (20 mg/kg/j en quatre perfusions intraveineuses de 2 heures). La pénicilline G à fortes doses n'est plus recommandée [35, 36].

## Conclusion

Les traitements antidotiques ont connu un regain d'intérêt ces dernières années. Grâce à ces traitements spécifiques, certaines intoxications ont vu leur pronostic transformé et d'autres leur prise en charge facilitée. Il faut néanmoins insister sur l'importance fondamentale d'un traitement symptomatique bien conduit qui précède et accompagne les autres phases (si elles sont justifiées) du traitement en toxicologie : épuration du toxique et traitement antidotique.



## Références

- [1] Jaeger A, Fleisch F. Les intoxications aiguës : épidémiologie, diagnostic et traitement. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 13-37.
- [2] Saviuc P, Danel V. Les antidotes. In: Danel V, Barriot P, editors. *Intoxications aiguës en réanimation*. Paris: Arnette; 1999. p. 89-96.
- [3] Vale JA. Intoxications par les insecticides organophosphorés et par les carbamates. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 381-92.
- [4] Baert A, Danel V. Armes chimiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-650-A-10, 2003 : 5p.
- [5] Bradberry S, Thanacoody HK, Watt BE, Thomas SH, Vale JA. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev* 2005;**24**:195-204.
- [6] Riou B, Barriot P. Intoxication aiguë par la chloroquine. In: Danel V, Barriot P, editors. *Intoxications aiguës en réanimation*. Paris: Arnette; 1999. p. 483-96.
- [7] Hanna J, Hardy G, Danel V. Flumazénil. *Méd Théor* 2000;**6**:150-4.
- [8] Riou B, Barriot P. Intoxication cyanhydrique aiguë. In: Danel V, Barriot P, editors. *Intoxications aiguës en réanimation*. Paris: Arnette; 1999. p. 185-204.
- [9] Fortin JL, Giocanti JP, Ruttimann M, Kowalski JJ. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris fire brigade. *Clin Toxicol* 2006;**44**:37-44.
- [10] Proudfoot A. Intoxications par le paracétamol. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. p. 249-61.
- [11] Testud F, Descotes J. Pour un usage rationnel de la N-acétylcystéine dans les intoxications aiguës au paracétamol. *JEUR* 2003;**16**:74-9.
- [12] Jones AL, Lheureux P. Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol. *Réan Urg* 1998;**7**:643-58.
- [13] Bertrand C, Ammirati C, Renaudeau C. *Risques chimiques. Accidents, attentats*. Paris: Elsevier; 2006.
- [14] Mégarbane B, Benyamina M, Baud F. Immunothérapie spécifique antidigitalique. *Réanimation* 2002;**11**:540-7.
- [15] Bourgeois B, Incagnoli P, Hanna J, Tirard V. *Nerium oleander* self poisoning treated with digoxin-specific antibodies. *Ann Fr Anesth Réan* 2005;**24**:640-2.
- [16] Bateman DN. Digoxin-specific antibody fragments. How much and when? *Toxicol Rev* 2004;**23**:135-43.
- [17] Danel V. Le bleu de méthylène. In: Baud F, Barriot P, Riou B, editors. *Les antidotes*. Paris: Masson; 1992. p. 29-41.
- [18] Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999;**34**: 646-56.
- [19] Mégarbane B, Brahmî N, Baud F. Intoxication aiguë par les glycols et alcools toxiques : diagnostic et traitement. *Réanimation* 2001;**10**: 426-34.
- [20] Brent J, McMartin K, Philips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001;**344**:424-9.

- [21] Detaille T, Wallemacq P, De Cletys S, Vanbinst R, Dembour G, Hantson P. Fomepizole alone for severe infant ethylene glycol poisoning. *Pediatr Crit Care Med* 2004;**5**:490-1.
- [22] DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004;**23**:223-38.
- [23] Lheureux P, Penalzoa A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *Eur J Emerg Med* 2005;**12**:78-85.
- [24] De Haro L. Les envenimations par les serpents de France et leur traitement. *Presse Med* 2003;**32**:1131-7.
- [25] Graziano JH, Siris ES, Lolacono N, Silverberg SJ, Turgeon L. 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. *Clin Pharm Ther* 1985;**37**:431-8.
- [26] Mortensen ME, Walson PD. Chelation therapy for childhood lead poisoning. The changing scene in the 1990s. *Clin Pediatr* 1993;**32**:284-91.
- [27] Westlin W. Deferoxamine as a chelating agent. *Clin Toxicol* 1971;**4**:597-602.
- [28] Kosnett MJ. Dimercaprol (BAL). In: Brent J, Wallace KL, Burkhart K, Phillips SD, Donovan JW, editors. *Critical care toxicology. Diagnosis and management of the critically poisoned patients*. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1499-501.
- [29] El-Youssef M. Wilson disease. *Mayo Clin Proc* 2003;**78**:1126-36.
- [30] Lheureux P, Penalzoa S, Zahir S, Gris M. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity: what is the evidence? *Crit Care* 2005;**9**:431-40.
- [31] Howland MA. L-carnitine. In: Flomembaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 746-8.
- [32] Mégarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and  $\beta$ -blocker poisoning. *Toxicol Rev* 2004;**23**:215-22.
- [33] Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother* 2005;**39**:923-30.
- [34] Lheureux P, Zahir S, Penalzoa A, Gris M. Antidotal treatment of sulfonylurea-induced hypoglycaemia with octreotide. *Crit Care* 2005;**9**:543-9.
- [35] Saviuc P, Flesch F, Danel V. Intoxications par les champignons : syndromes majeurs. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-077-A-10, 2003 : 10p.
- [36] Enjalbert F, Rapior S, Nougulier-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;**40**:715-57.

## Pour en savoir plus

- Baud F, Barriot P, Riou B. *Les antidotes*. Paris: Masson; 1992.
- Flanagan RJ, Jones AL. *Antidotes*. London: Taylor & Francis Inc; 2001.
- Flomembaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2006 (8th ed).

V. Danel (vdanel@chu-grenoble.fr).

Toxicologie clinique et toxicovigilance, Centre hospitalier universitaire, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

C. Tournoud.

Centre antipoison de Strasbourg, Hôpital Civil, place de l'hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France.

P. Lheureux.

Service d'accueil des urgences – SMUR, Unité de toxicologie aiguë, Cliniques Universitaires de Bruxelles - Hôpital Erasme, 808, route de Lennik, B 1070 Bruxelles, Belgique.

P. Saviuc.

Toxicologie clinique et toxicovigilance, Centre hospitalier universitaire, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

P. Hantson.

Université catholique de Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Département des urgences et des soins intensifs, avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique.

A. Baert.

Centre antipoison de Rennes, Hôpital Pontchaillou, rue Henri-le-Guillou, 35043 Rennes cedex, France.

P. Nisse.

Centre antipoison de Lille, CHRU, 5, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Danel V., Tournoud C., Lheureux P., Saviuc P., Hantson P., Baert A., Nisse P. Antidotes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-030-A-30, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations