Pharmacologie et toxicologie cliniques

Evaluation des patients asymptomatiques av ec intoxications aiguës

Dr méd. Hugo Kupferschmidt

Tox Info Suisse, Zürich

En Suisse, la toxicologie clinique est une sous-discipline de la pharmacologie et toxicologie cliniques. En tant qu'établissement de formation postgraduée de catégorie B, Tox Info Suisse (autrefois appelé «Centre Tox») propose les contenus de la toxicologie clinique dans le cadre de la formation postgraduée pour ce titre de spécialiste.

Dans le cadre de la consultation d'urgence pour intoxication, les personnes en formation postgraduée se familiarisent avec les multiples facettes des intoxications chez l'être humain, l'évaluation de ces intoxications, les investigations diagnostiques et le traitement [1]. Ils conseillent non seulement le grand public (65% des consultations), mais également les médecins dans les services d'urgence et dans les cabinets de service d'urgence (25%). Le numéro d'urgence de Tox Info Suisse (le 145) est le plus souvent composé tôt dans le processus d'intoxication, lorsque les symptômes n'ont pas encore atteint leur maximum. Il y a toutefois régulièrement des cas dans lesquels la gravité de la situation est sous-estimée du fait de l'état (encore) asymptomatique des patients au service des urgences. Face aux patients présentant des symptômes très aigus, on peut comprendre que ces patients soient relégués au second plan et soient obligés d'attendre. Mais cela fait alors perdre un temps précieux au cours duquel des mesures devraient être prises afin de réduire le degré de sévérité des symptômes d'intoxication qui se préparent. Il s'agit toujours de la mise en œuvre précoce d'une décontamination ou de l'administration d'antidotes [2], comme l'illustrent les exemples qui suivent.

L'*intoxication au paracétamol* est le parfait exemple d'une intoxication pour laquelle la concentration plasmatique permet de faire des pronostics à un moment où le patient est encore asymptomatique mais où le traitement doit déjà être initié. En Suisse ainsi que dans d'autres pays, les intoxications au paracétamol sont fréquentes et font partie des intoxications qui se produisent plusieurs fois par jour (fig. 1). Une forte augmentation est observée depuis le milieu des années 2000, c.-à-d. à peu près depuis que les comprimés de 1 gramme sont disponibles. Avec la hausse des expositions au paracétamol, les intoxications sévères voire mortelles sont plus fréquentes.

Le paracétamol est partiellement métabolisé dans le foie en N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), une molécule réactive qui se conjugue au glutathion (GSH) présent dans les hépatocytes et ainsi détoxifiée. Ce mécanisme n'est pas capable de faire face à des doses supérieures à 10 grammes, ce qui entraîne des nécroses hépatocellulaires pouvant conduire à une insuffisance hépatique mortelle dans les cas sévères. L'administration précoce de N-acétylcystéine (NAC) permet d'éviter cette évolution. Au cours des 8 à 10 heures suivant un surdosage unique, lorsque le patient n'affiche encore aucun symptôme, cet antidote présente une efficacité de près de 100%. C'est grâce à l'administration précoce de NAC qu'on ne voit plus d'intoxications sévères, malgré les nombreux surdosages. Lorsque la dose prise n'est pas connue ou qu'elle est annoncée par le patient de manière peu crédible, l'indication thérapeutique après une prise unique peut être posée sur la base de la concentration plasmatique de paracétamol (nomogramme de Matthew-Rumack) [3].

En cas d'*intoxication par amanites phalloïdes et autres champignons contenant des amatoxines*, pour laquelle une période de latence de 6 à 15 heures précède les premiers symptômes et une insuffisance hépatique se manifeste après quelques jours – comme pour l'intoxication au paracétamol –, il n'est pas rare que les patients se présentent pour être traités uniquement lorsqu'une gastro-entérite sévère est déjà présente. Une initiation immédiate du traitement par silibinine est décisive, car l'influence néfaste sur le foie est déjà en cours. Une initiation immédiate du traitement est aussi extrêmement urgente chez les patients asymptomatiques qui se présentent précocement en raison d'une suspicion de consommation d'amanites phalloïdes. La silibinine

Hugo Kupferschmidt

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

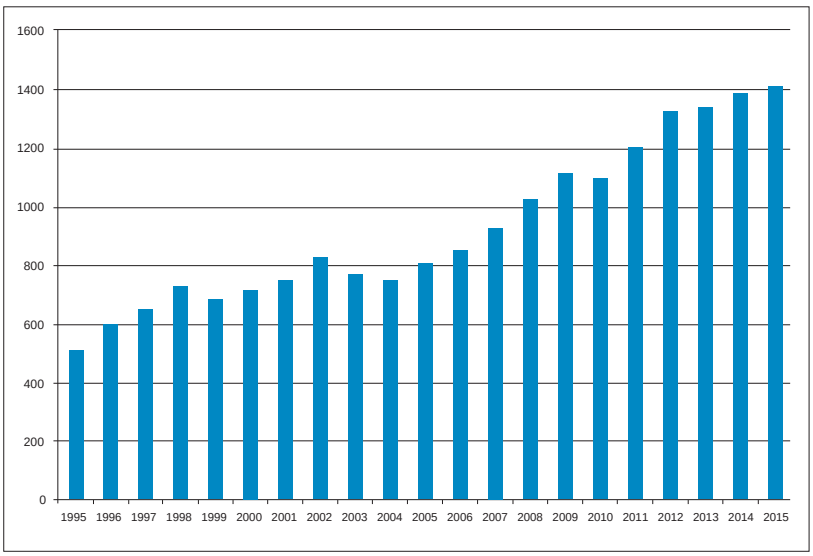

Figure 1: Nombre de consultations (par an) auprès de Tox Info Suisse en raison d'expositions au paracétamol chez l'être humain.

inhibe l'absorption de l'amatoxine dans les hépatocytes et empêche ainsi le blocage de l'ARN polymérase II, qui entraîne la destruction des cellules hépatiques. Au cours du traitement, il est possible d'identifier les champignons et/ou de mettre en évidence l'alpha-amanitine dans l'urine; en cas de résultat négatif, le traitement est arrêté [4].

L'administration d'une dose unique de charbon actif doit s'effectuer dès que possible, tant que le poison n'est pas encore absorbé dans la lumière du tractus gastro-intestinal. Pour la plupart des toxines, cette fenêtre temporelle est de 1 à 2 heures. Typiquement, les patients sont encore oligo- ou asymptomatiques durant cette phase. Il est donc nécessaire, chez ces patients, de décider tout de suite après la présentation si une décontamination est indiquée [5]. C'est une erreur d'attendre sous prétexte que le patient se porte apparemment bien.

En cas d'intoxication orale pour laquelle il n'existe aucun antidote et pour laquelle un traitement symptomatique n'a une efficacité que très limitée, la décontamination gastro-intestinale revêt une importance particulièrement grande, car elle détermine à elle seule la sévérité de l'évolution ultérieure, et parfois même la survie ou non du patient. L'*intoxication à la colchicine* par la prise de comprimés de colchicine ou la consommation de feuilles de colchique d'automne (le plus souvent confondue avec de l'ail des ours) en est un exemple. Une dose >0,9 mg/kg entraîne avec une grande probabilité le décès du patient, indépendamment du traitement initié [6]. La seule mesure qui peut changer quelque chose à l'évolution est la décontamination gastro-intestinale précoce par charbon actif ou par endoscopie.

En cas d'*intoxication par méthanol ou éthylène glycol,* pour laquelle les métabolites représentent le principe toxique, le blocage le plus précoce possible de l'alcool déshydrogénase, responsable de la formation de ces métabolites, est décisif afin d'inhiber la toxicité. Par la formation d'acide formique neurotoxique, le méthanol entraîne souvent une cécité en provoquant des lésions irréversibles du nerf optique. L'éthylène glycol est dégradé en acide oxalique, une substance néphrotoxique. L'insuffisance rénale est permanente dans une partie des cas. L'éthanol et le fomépizole, qui sont des inhibiteurs compétitifs de l'alcool déshydrogénase, peuvent être utilisés comme antidote [7]. Etant donné que le métabolisme commence dès la prise et qu'une acidose métabolique de progression rapide et le plus souvent sévère se développe, une administration immédiate de l'antidote est essentielle. Tox Info Suisse recommande d'administrer de l'éthanol à la maison déjà, sous forme de spiritueux, et de nombreux services de sauvetage disposent d'éthanol ou de fomépizole dans leur gamme d'antidotes («Swiss ToxBox»).

En cas d'intoxication aiguë, la connaissance du pathomécanisme est nécessaire afin de décider si un patient asymptomatique peut attendre ou non. Les traitements qui préviennent ou réduisent la toxicité doivent être initiés sans délai, dans l'idéal tant que les symptômes de toxicité sont encore absents. A l'inverse, les traitements symptomatiques peuvent attendre jusqu'à ce que les symptômes aient pris une ampleur digne d'un traitement.

Tox Info Suisse peut expliquer les dessous et les mécanismes de la toxicité et recommander le traitement nécessaire, ce qui n'est toutefois utile que si ce conseil de toxicologie est sollicité précocement. Les médecins du numéro d'urgence 145 fournissent également des renseignements relatifs au bon usage des antidotes, à leurs indications et contre-indications, et à leur disponibilité.

Correspondance:
Dr méd. Hugo Kupferschmidt, eMBA-HSG
Direktor Tox Info Suisse
Freiestrasse 16
CH-8032 Zürich
hugo.kupferschmidt[at]toxinfo.ch

Disclosure statement
L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références
La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Références

1 Concept de formation postgraduée Tox Info Suisse (en allemand) (www.siwf-register.ch/Weiterbildungskonzept.aspx?dossiernr=16837, accès le 14.11.2016)
2 Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
3 Faber K, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Ceschi A. Intoxication aiguë au paracétamol. Clinique, diagnostic et traitement. Forum Med Suisse. 2010;10:647–51.
4 Schenk-Jäger K, Rauber-Lüthy C, Reichert C, Kupferschmidt H. Intoxications aux amanites phalloïdes (Amanita phalloides) et autres champignons à amatoxine (genres Lepiota, Galerina et Amanita). Guide Tox Info Suisse. Juillet 2016. http://toxinfo.ch/customer/files/32/MB-Amanita-F-2016-.pdf
5 Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: A reappraisal. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:482–7.
6 Finkelstein Y, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol. 2010;48:407–14.
7 McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:505–15.