



AER
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

TOXIDROMES ET ANTIDOTES

Romain Hernu

7 décembre 2023

Aucun lien ni conflit d'intérêt à déclarer.

Quelques chiffres clés

- Intoxications médicamenteuses en réanimation :
 - Volontaires dans 90% des cas
 - Association dans 40% des cas à une intoxication éthylique aiguë
 - Contexte toxicologique clair et évident dans 95 % des cas
- Première cause d'hospitalisation des patients de moins de 30 ans
- Quels toxiques ?
 1. Benzodiazépines et apparentés
 2. Autres psychotropes : neuroleptiques, anti-histaminiques H1, IRS, anti-dépresseurs tricycliques
 3. Antalgiques (paracétamol, morphine, tramadol...)
- Mortalité hospitalière faible (< 1%), mais :
 - Mortalité extra-hospitalière méconnue
 - Impact à long terme

Définitions

« Toxidrome, ou syndrome d'origine toxique : Ensemble de symptômes cliniques, biologiques et/ou électrolytiques évocateur d'une pathologie toxique. »

« Antidote : médicament capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets, et dont l'utilisation améliore le pronostic fonctionnel ou vital de l'intoxication. »

**Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues
récréatives**

RFE communes SRLF - SFMU

Société de Réanimation de Langue Française

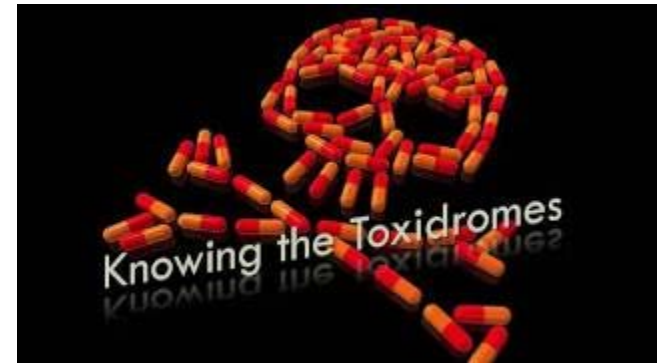
Société Française de Médecine d'Urgence

Avec la participation de la Société de Toxicologie Clinique, la Société Française de Toxicologie Analytique et du
Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques

2020

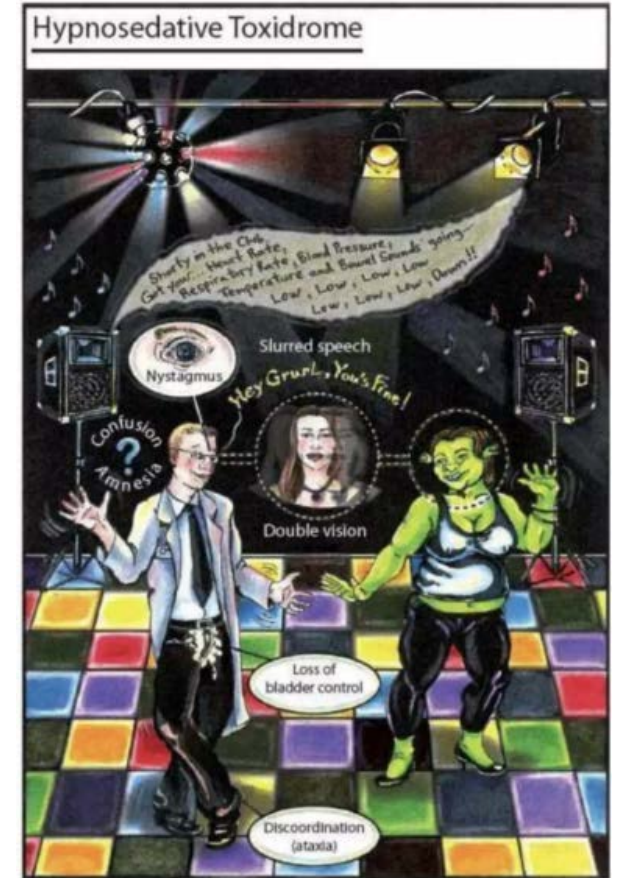
Toxidromes

- Toxidrome de myorelaxation
- Toxidrome opioïde
- Toxidrome adrénergique
- Toxidrome anti-cholinergique
- Toxidrome séronergique



Toxidrome de myorelaxation

- Présentation clinique :
 - Coma calme
 - Pupilles isocores
 - Myorelaxation
- Risque asphyxique secondaire à l'obstruction des voies aériennes et/ou inhalation bronchique
- Toxique : Benzodiazépines
- Antidote : Flumazenil (Anexate®)

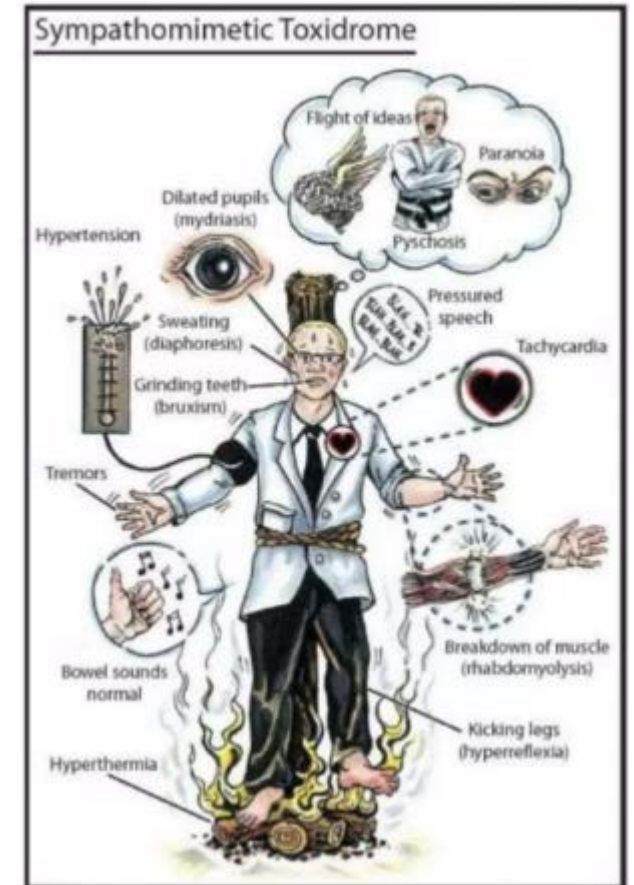


Flumazenil (Anexate®)

- Antagoniste compétitif des benzodiazépines au niveau de leurs récepteurs centraux
- Indications :
 - Diagnostic et/ou traitement des intoxications aiguës par les benzodiazépines ou apparentés
 - Aide au diagnostic étiologique des comas inexplicés
- Contre-indications :
 - Epilepsie
 - Ingestion aiguë de produits convulsivants (anti-dépresseurs, neuroleptiques...)
- Réalisation pratique :
 - Action très rapide entre 30 secondes et 3 minutes
 - 0,3 mg en IV, à répéter minute après minute jusqu'à obtention de signes de réveil franc et levée de la dépression respiratoire, sans dépasser 2 mg au total.
 - Pour maintenir l'état d'éveil, relai souvent nécessaire par PSE (dose horaire : moitié de la dose initiale)
- Attention au syndrome de sevrage en cas d'utilisation à fortes doses chez des sujets dépendants

Toxidrome adrénérgique (sympathomimétique)

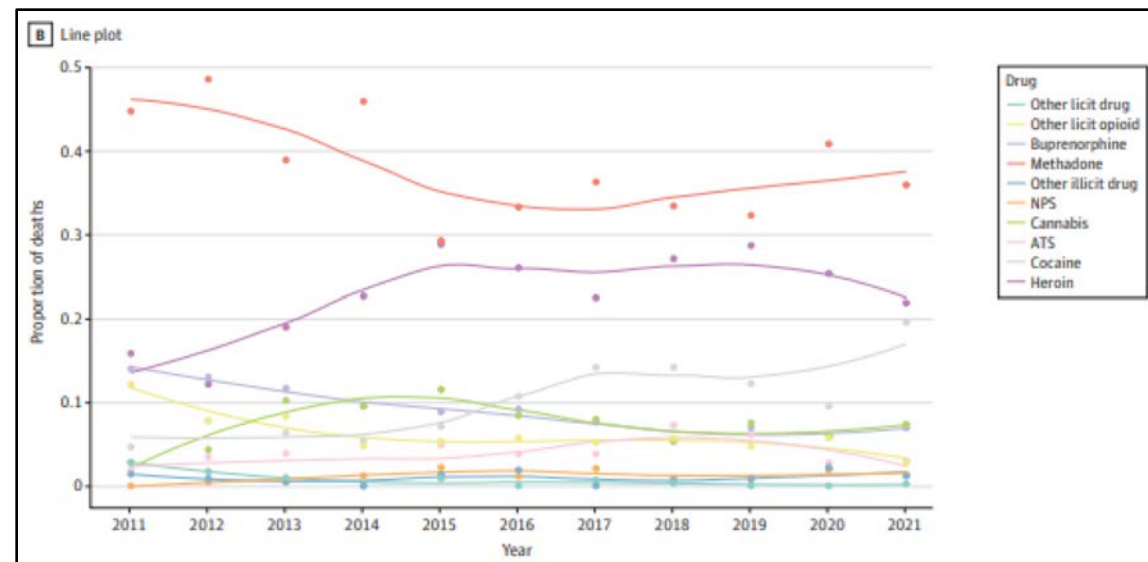
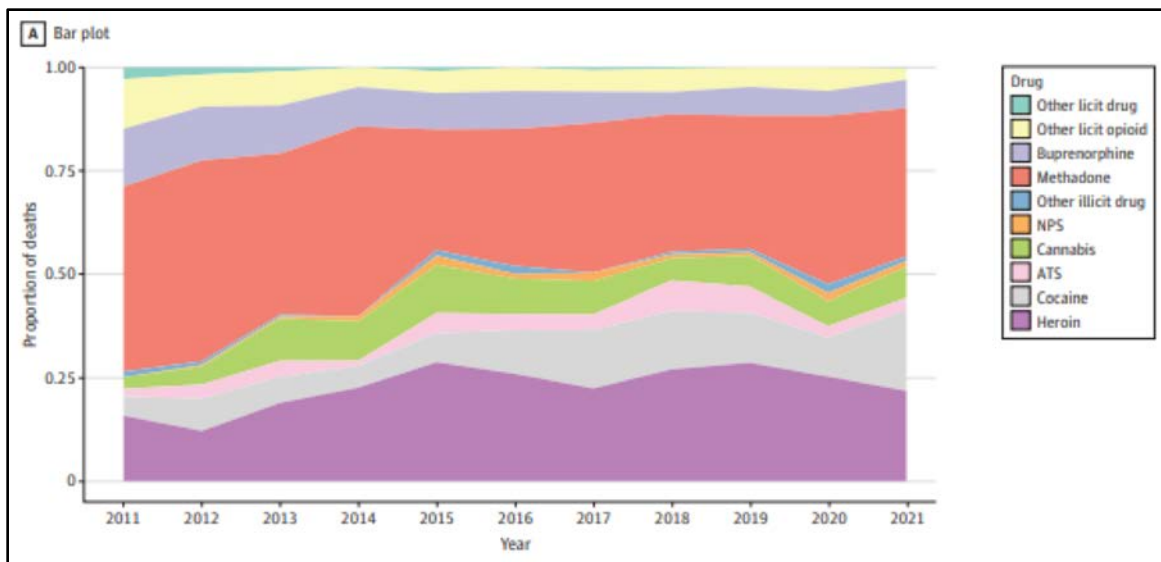
- Présentation clinique :
 - Mydriase bilatérale
 - Agitation, convulsions
 - Tachycardie, HTA
 - Hyperthermie
- Biologie : hypoglycémie, hyperlactatémie, hypokaliémie
- Toxique : cocaïne, amphétamines, LSD
- Risque : évolution vers choc cardiogénique (sidération myocardique)
- Pas d'antidote : traitement symptomatique



Trends in Fatal Poisoning Among Drug Users in France From 2011 to 2021

An Analysis of the DRAMES Register

Bruno Revol, PhD; Théo Willeman, PharmD; Marc Manceau, PhD; Véronique Dumestre-Toulet, PhD; Jean-Michel Gaulier, PhD; Nathalie Fouilhé Sam-Lai, PhD; Hélène Eysseric-Guérin, PhD; for the Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts (CNBAE) and the French Addictovigilance Network (FAN)



En France, 80% des décès par overdose sont dus aux opioïdes

ANNE, 62 ANS, SOUFFRANT D'ARTHROSE, TRAITÉE PAR UN MÉDICAMENT ANTI DOULEUR OPIOÏDE.

MA FILLE M'A SAUVÉE D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE

Pour sauver des vies, la naloxone, traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes, est disponible et utilisable par tous. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Les kits prêts à l'usage de naloxone sont accessibles en pharmacie, dans les établissements de santé et dans les structures de soins et de réduction des risques et des dommages (CSAPA ; CAARUD).



Formez-vous à l'utilisation de la Naloxone sur : WWW.NALOXONE.FR

MÉLANIE, 34 ANS, CONSOMMATRICE D'HÉROÏNE ET D'AUTRES DROGUES.

MON COPAIN M'A SAUVÉE D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE

Pour sauver des vies, la naloxone, traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes, est disponible et utilisable par tous. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Les kits prêts à l'usage de naloxone sont accessibles en pharmacie, dans les établissements de santé et dans les structures de soins et de réduction des risques et des dommages (CSAPA ; CAARUD).



Formez-vous à l'utilisation de la Naloxone sur : WWW.NALOXONE.FR

JULIEN, 25 ANS, DÉPENDANT AU TRAMADOL SUITE À UNE OPÉRATION CHIRURGICALE.

MON FRÈRE M'A SAUVÉ D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE

Pour sauver des vies, la naloxone, traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes, est disponible et utilisable par tous. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Les kits prêts à l'usage de naloxone sont accessibles en pharmacie, dans les établissements de santé et dans les structures de soins et de réduction des risques et des dommages (CSAPA ; CAARUD).



Formez-vous à l'utilisation de la Naloxone sur : WWW.NALOXONE.FR



Communiqué de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance

CIRCULATION DES NITAZENES, NOUVEAUX OPIOÏDES DE SYNTHÈSE ET RISQUE POUR LES USAGERS

4 décembre 2023

L'Association française des centres d'Addictovigilance (www.addictovigilance.fr) alerte sur l'émergence récente, en France métropolitaine comme ultramarine, de composés de la famille des nitazènes (par exemple isotonitazène ou protonitazène), Nouveaux Opioides de Synthèse à risque élevé d'overdose potentiellement grave.

Ces composés, synthétisés dès la fin des années 50 comme antalgiques, ont été rapidement abandonnés en raison d'un rapport bénéfice/risque trop défavorable pour un usage thérapeutique. Ils réapparaissent sur le marché des substances récréatives en 2019-2020, par exemple aux Etats-Unis, au Canada ou encore en Europe, accompagnés de conséquences cliniques graves : toxidrome opioïde sévère avec mise en jeu du pronostic vital et décès. Leur puissance pharmacologique - environ 500 fois la puissance analgésique de la morphine pour l'isotonitazène - rend peu prévisible l'intensité des effets ressentis, même si les usagers rapportent de faibles quantités consommées. Ces nitazènes peuvent se retrouver parfois de façon clandestine dans divers produits, notamment poudres et médicaments contrefaits, seuls ou associés à d'autres molécules y compris de l'héroïne. Certains font l'objet d'un suivi par les instances internationales, afin de mieux caractériser leur potentiel d'abus/dépendance et leur dangerosité en vue de mesures adaptées [1-4].

Ils sont apparus en France au printemps 2023, impliqués dans des clusters d'intoxications graves (avec dépression respiratoire et décès) en Occitanie et sur l'île de la Réunion, rapportés au réseau français d'Addictovigilance (CEIP-A de Montpellier et de Bordeaux) en lien avec le dispositif d'analyse de produits SINTES [5,6]. L'Association française des centres d'Addictovigilance souhaite donc sensibiliser les professionnels potentiellement impliqués dans la prise en charge des usagers (urgentistes, réanimateurs, toxicologues analystes, addictologues, CSAPA et CAARUD...) ainsi que les associations d'usagers de substances psychoactives. Il est important de retenir les éléments suivants :

- **les nitazènes ne sont pas détectables par un dépistage urinaire classique** (que ce soit par immunochimie ou criblage chromatographique de première intention). En outre, la présence d'héroïne - susceptible de positiver le dépistage immunochimique opiacé - n'exclut pas la présence d'un nitazène dans le produit consommé. Ainsi, toute discordance entre la clinique et le tableau analytique et/ou la réponse à l'administration de naloxone doit faire évoquer la présence d'un Nouvel Opioides de Synthèse : par exemple toxidrome opioïde et négativité des analyses toxicologiques de première intention, ou toxidrome opioïde avec positivité du dépistage aux opiacés mais résistant à l'administration de doses usuelles de naloxone.

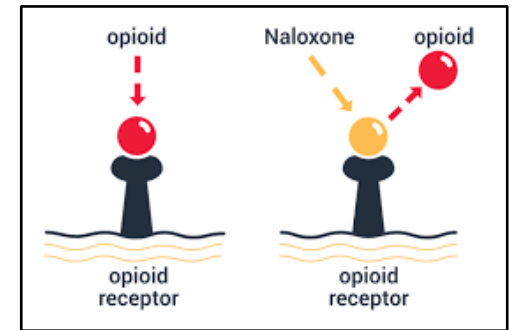
Aussi, en cas de doute, il est fortement recommandé de **conserver les échantillons de produit consommé et les prélèvements biologiques à disposition et de contacter le CEIP-Addictovigilance de son territoire** afin de réévaluer la situation et le cas échéant d'envisager une analyse toxicologique par technique spectrométrique plus sensible et plus spécifique.

- **les effets des nitazènes sont reversés par la naloxone.** Cependant dans certains cas, la **dose de naloxone nécessaire est supérieure à celles utilisées en cas d'overdose par héroïne ou par morphine, et peut même nécessiter des administrations répétées.**

Dans ce contexte, rappelons que la dispensation large de la naloxone - y compris à destination des tiers proches des usagers - reste un outil de prévention essentiel [7].

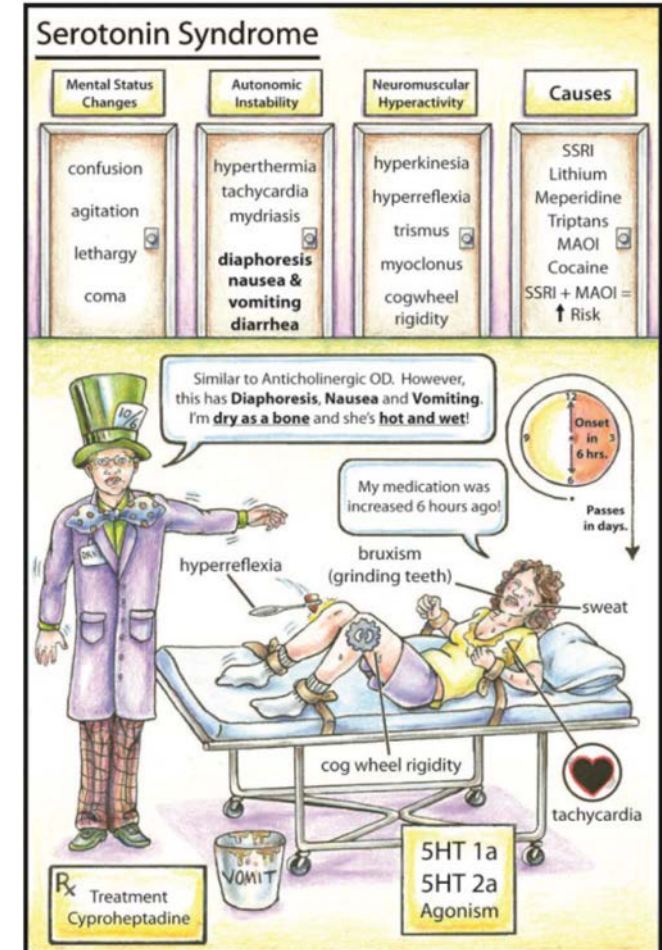
Naloxone

- Antagoniste pur et sélectif, dénué de tout effet agoniste
- Délai d'action 30 s à 2 mn, durée d'action 20 à 45 mn
- Indications :
 - Diagnostic différentiel des comas
 - Traitement des intoxications aiguës aux opiacés
- Réalisation pratique (SFMU 2017):
 - Titration de la dose : chez l'adulte, dose initiale de 0,1 mg toutes les 2-3 minutes (jusqu'à 2 mg)
 - S'il n'y a pas de modifications cliniques, il ne s'agit pas d'une intoxication morphinique
 - Si l'amélioration clinique est insuffisante (fréquence respiratoire supérieure à 12/min), on peut renouveler l'administration sans dépasser une dose totale de 10 mg.
 - Relai PSE IV : moitié de la dose initiale par heure
 - Le réveil brutal est à éviter : risque d'agressivité, de syndrome de sevrage et de refus des soins.
- Pas de contre-indications à ce traitement



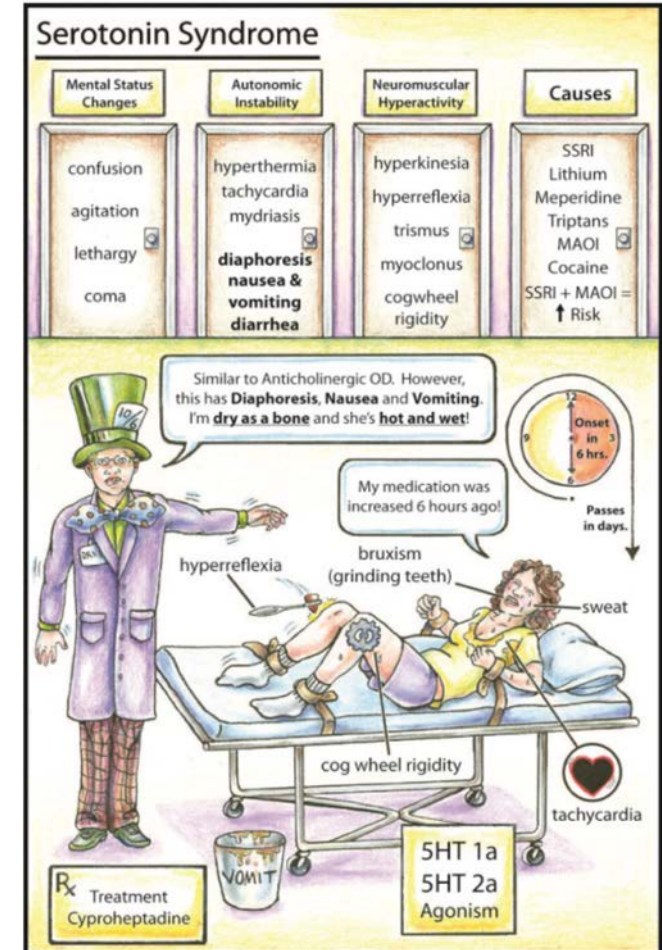
Toxidrome serotoninergique

- Présentation clinique :
 - Hallucinations puis coma agité avec myoclonies et hyperreflexie
 - Mydriase
 - Tachycardie, hypo ou hyper TA
 - Diarrhées
 - Hypersudation
 - Hyperthermie
- Biologiquement : rhabdomyolyse et CIVD
- Risque : évolution vers la défaillance multiviscérale



Toxidrome serotoninergique

- Toxiques :
 - Amphétamines (notamment MDMA)
 - Inhibiteurs de la recapture de la serotonine (ISRS)
 - Anti-dépresseurs tricycliques
 - Inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO)
- Antidote :
 - Cyproheptadine (antihistaminique H1 et antagoniste des récepteurs sérotoninergique)
 - Pas de validation par un essai contrôlé randomisé.
 - Prendre avis auprès d'un centre antipoison.



Toxidrome anticholinergique (ou atropinique)

- Présentation clinique:
 - Confusion, hyper-réflexie jusqu'aux convulsions puis coma agité
 - Mydriase
 - Hyperthermie
 - Rétention aiguë d'urine
 - Sécheresse des muqueuses
 - Tachycardie sinusale
 - Iléus
- Toxiques :
 - Antidépresseurs polycycliques
 - Certains neuroleptiques
 - Certains anti-histaminiques,
 - Antiparkinsoniens



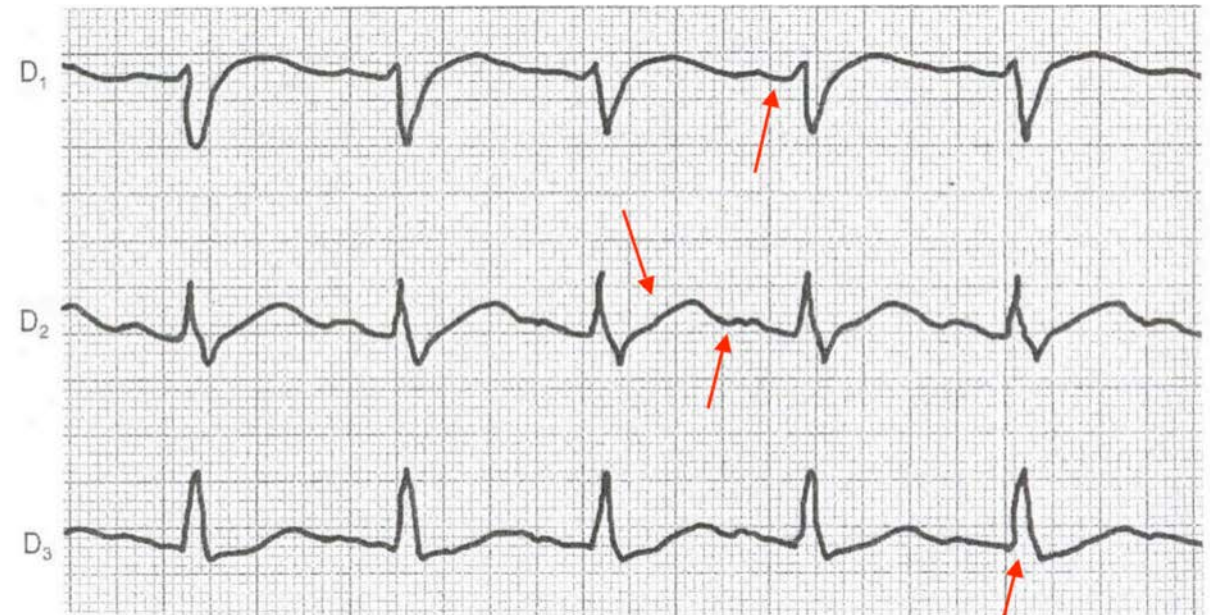
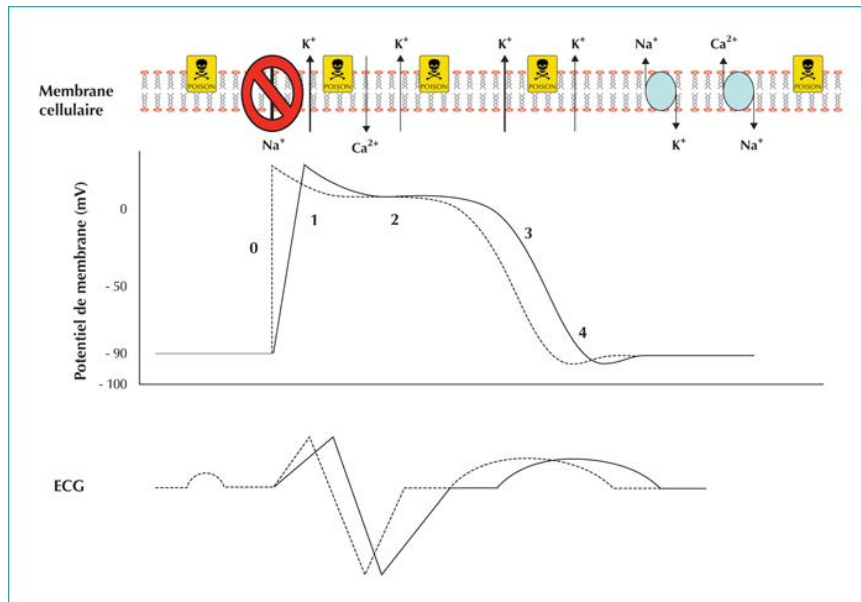
Toxidrome anticholinergique (ou atropinique)

- Absence d'antidote
- Attention à l'utilisation de Flumazenil : effet pro-convulsivant
- Gravité : recherche d'une association à un effet stabilisant de membrane (élargissement des QRS)



Effet stabilisant de membrane

- Blocage des canaux sodiques cardiaques
- Se traduit par un trouble de conduction intra-cardiaque avec élargissement des QRS, puis choc cardiogénique et ACR



Effet stabilisant de membrane

Classes pharmacologiques	Produits
Antiarythmiques de la classe I de Vaughan-Williams	IA : quinidine, procaïnamide, disopyramide IB : lidocaïne, mexilétine, phénytoïne IC : flécaïnide, propafénone, cibenzoline
Bêtabloquants	Propranolol, acébutolol, nadoxolol, pindolol, penbutolol, labétolol, métoprolol, oxprénolol
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline...
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Venlafaxine, citalopram
Inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline	Bupropion
Antiépileptiques	Carbamazépine
Neuroleptiques	Phénothiazines (thioridazine notamment)
Antalgiques	Dextropropoxyphène
Antipaludéens	Chloroquine, quinine
Récréatifs	Cocaïne

- Antidote :
 - Bicarbonate de sodium 8,4%
 - Indications : élargissement des QRS supérieur à 12 msec
 - 250 ml en 30 minutes
 - Possibilité de répéter le traitement
 - Supplémentation en potassium
- En cas d'échec :
 - Discuter ECMO

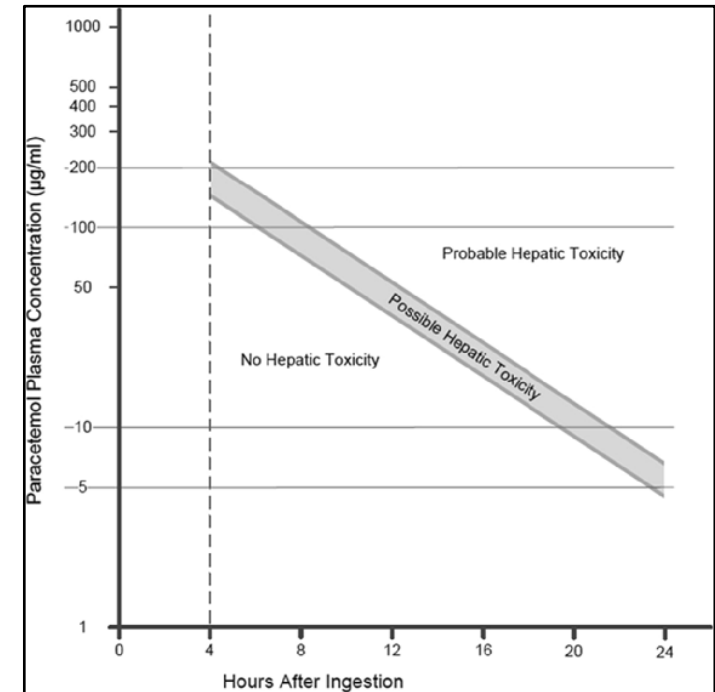
Intoxications médicamenteuses : autres antidotes

Acide dimercaptosuccinique	Plomb, arsenic, mercure inorganique et organique, or
Acide folinique	Méthotrexate
Anticorps anti-digitaliques	Digitaliques
Atropine	Parasympathicomimétique (anticholinestérasiques)
Bicarbonate de sodium molaire (8,4 %)	Stabilisants de membrane
Bleu de méthylène	Méthémoglobinisants (poppers, nitrites)
Calcitrétracémate disodique (EDTA calcico-sodique)	Plomb, cobalt, chrome, zinc
Carboxypeptidase G2	Méthotrexate
Chélateurs : BAL, DMPS, EDTA, DTPA	Métaux (plomb, arsenic, mercure...) et radioéléments
Cyproheptadine	Syndrome sérotoninergique sévère
Dantrolène	Hyperthermie maligne peranesthésique
Desferroxamine	Fer
Dimercaprol	Arsenic, mercure, or ; accessoirement : antimoine, bismuth, plomb
Diurèse alcaline	Salicylés, phénobarbital, méthotrexate
Émulsions lipidiques	Anesthésique local (surdosage accidentel), voire cardiotrope lipophile (intoxication grave)
Éthanol	Alcools toxiques (méthanol ou éthylène glycol) si fomépizole non disponible ou contreindiqué
Flumazénil (Anexate®)	Benzodiazépines et apparentés (cyclopyrrolones, imidazopyridine)

Fomépizole (4-méthylpyrazole)	Alcools toxiques (méthanol ou éthylène glycol) en première ligne
Glucagon	Bêtabloquants
Hydroxocobalamine	Cyanure et produits cyanogéniques
Insuline euglycémique	Inhibiteurs calciques
Iodure de potassium	Exposition à l'iode radioactif
L-carnitine	Acide valproïque
N-acétylcystéine (Fluimucil®)	Paracétamol
Naloxone (Narcan®)	Opiacés et opioïdes
Octréotide	Sulfamides hypoglycémiants
Oxygénothérapie isobare ou hyperbare	Monoxyde de carbone
Pénicillamine	Cuivre, arsenic
Phystostigmine salicylate	Toxiques anticholinergiques
Pralidoxime (Contrathion®)	Insecticides ou pesticides organophosphorés
Protamine sulfate	Surdosage en héparine
Pyridoxine (vitamine B6)	Isoniazide et dérivés de l'hydrazine
Sérum antivipérin	Envenimation par morsure de vipère d'Europe
Silibinine Syndromes phalloïdiens	Syndromes phalloïdiens
Tétracémate dicobaltique	Cyanure
Thiosulfate de sodium	Cyanures et produits cyanogéniques
Vitamine K1	Antivitaminique K

N-acétylcystéine (Fluimicil®)

- Indication : intoxication au paracétamol
- Permet de régénérer le glutathion afin de neutraliser les métabolites toxiques du Paracétamol
- Prévient le survenue d'une hépatite cytolytique toxique
- Administration IV selon paracétamolémie dosée à partir de H+4 de la prise
- Efficacité optimale si administration entre H8 et H10 de la prise
- Peu d'effets secondaires



En association aux antidotes

- Traitement symptomatique
- Traitement toxicologique :
 - Epuration extra-rénale
 - Seules indications :
 - Intoxications au lithium
 - Intoxications aux salicylés
 - Charbon activé
- Evaluation psychiatrique ou addictologique :
 - Intentionnalité suicidaire
 - Risque de récurrence immédiat
 - Disponibilité de l'entourage
 - Adhésion aux soins

Charbon activé

- Il n'a jamais été démontré que le charbon activé améliorerait le pronostic des intoxications
- Indication dose unique :
 - Devant l'ingestion d'un produit toxique, à dose toxique, avec un délai d'ingestion de moins de 1-2 heures
 - Dose 50 g per os chez l'adulte
- Indications doses répétées :
 - Lors de toute intoxication par un médicament dans sa forme galénique à libération prolongée
 - Intoxication par médicament avec cycle entéro-hépatique (carbamazépine, phénobarbital, quinine...)
- Respect des contre-indications :
 - Troubles de la conscience (si voies aériennes non protégées)
 - Ingestion de produits caustiques, d'hydrocarbures
- Pour les toxiques non carbo-adsorbable : lavage gastrique



Analyse toxicologique

- Permet d'identifier et/ou doser le toxique ingéré :
 - Confirmation ou non l'hypothèse toxique
 - Evaluer la gravité de l'intoxication
 - Surveiller l'efficacité du traitement
- Dosage sanguin indiqué s'il a une incidence sur la prise en charge, c'est-à-dire :
 - En l'absence d'orientation sur les produits ingérés ou en cas de doute chez un patient présentant de signes de gravité
 - Certains toxiques ont une toxicité dépendante de la concentration sérique
 - Exemples : paracétamol, lithium, digoxine, valproate de sodium...
 - Prélèvement conservatoire
 - Utilisation en cas d'évolution clinique défavorable ou inattendue, ou de nouvelle information
- Screening toxicologique par HPLC aux HCL : 81 euros

Analyse toxicologique

R 2.2 : En cas de suspicion d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, les experts suggèrent de ne pas réaliser systématiquement de screening dans le but d'améliorer la prise en charge du patient. Cette recherche peut être réalisée dans un but informatif.

Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives

RFE communes SRLF - SFMU

Société de Réanimation de Langue Française

Société Française de Médecine d'Urgence

Avec la participation de la Société de Toxicologie Clinique, la Société Française de Toxicologie Analytique et du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques

Effect of Noninvasive Airway Management of Comatose Patients With Acute Poisoning

A Randomized Clinical Trial

Yonathan Freund, MD, PhD; Damien Viglino, MD, PhD; Marine Cachanado, MSc; Clémentine Cassard, MD; Emmanuel Montassier, MD, PhD; Bénédicte Douay, MD; Jérémy Guenezan, MD, PhD; Pierrick Le Borgne, MD; Youri Yordanov, MD, PhD; Armelle Severin, MD; Mélanie Roussel, MD; Matthieu Daniel, MD; Adrien Marteau, MD; Nicolas Peschanski, MD, PhD; Dorian Teissandier, MD; Richard Macrez, MD, PhD; Julia Morere, MD, PhD; Tahar Chouihed, MD, PhD; Damien Roux, MD, PhD; Frédéric Adnet, MD, PhD; Ben Bloom, MD; Anthony Chauvin, MD, PhD; Tabassome Simon, MD, PhD

Published online November 29, 2023.

Inclusion de 225 patients présentant :

- Une suspicion d'intoxication
- Avec troubles de la conscience sévère (GCS < 9)
- Sans autres défaillances d'organes

Evaluation d'une stratégie non invasive de protection des voies aériennes

Outcome	No. (%)		Value (95% CI)	Absolute difference, percentage points (95% CI) ^b
	Restricted intubation (n = 116)	Control (n = 109)		
Components of the primary outcome				
In-hospital death	0	0	NC	NC
Intensive care unit admission	46 (39.7)	72 (66.1)	OR = 0.23 (0.12 to 0.44)	-29.2 (-41.0 to -17.4)
Median length of intensive care unit stay (IQR), h	0 (0 to 18.5)	24.0 (0 to 57.0)	RR = 0.39 (0.24 to 0.66)	
Median length of hospital stay (IQR), h	21.5 (10.5 to 44.5)	37.0 (16.0 to 79.0)	RR = 0.74 (0.53 to 1.03)	
Mechanical ventilation	21 (18.1)	65 (59.6)	OR = 0.12 (0.06 to 0.24)	-42.5 (-54.1 to -30.9)

Conclusions

- Points de vigilance :
 - Attention aux polyintoxications qui peuvent modifier le tableau clinique
 - Une même classe médicamenteuse peut induire plusieurs toxidromes
 - Scanner cérébral en cas de signes de localisation ou de contexte traumatique
- Appel du centre anti-poison et de toxicovigilance de référence si besoin
- Importance prévention de la récurrence et prise en charge des comorbidités

