

# LES NEUROTOXIQUES ORGANOPHOSPHORES : ENJEUX ACTUELS

A.Bazire

Centre de Recherches du Service de Santé des Armées (CRSSA), 38700 La Tronche, France

Au sein des composés organophosphorés, il est possible de différencier les neurotoxiques de guerre (NOP) et les pesticides (POP).

Les NOP appartiennent au tableau I de la Convention d'interdiction des armes chimiques. Les premiers produits de la série chimique des agents G (tabun, sarin, soman) ont été synthétisés dans les années précédant la seconde guerre mondiale. Les années 50 ont vu apparaître les agents V, dont le VX. La menace chimique a été, au même titre que la menace nucléaire, omniprésente durant la guerre froide. Ce n'est cependant qu'au cours des 8 ans de la guerre Iran/Irak que l'utilisation des NOP a été documentée, en association fréquente avec des produits vésicants. En revanche, les NOP n'ont pas été employés pendant la guerre du Golfe, bien que des expositions aient toutefois été rapportées. Stockés en quantités importantes principalement par les Etats-Unis et l'URSS au cours de la guerre froide, ces produits sont en cours de destruction à la suite de l'application en 1997 de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques signée en 1993. Les stocks devraient être entièrement détruits en 2012, faisant ainsi théoriquement disparaître cette menace. En réalité, cette échéance ne pourra être tenue. De plus, en 1994 et 1995, ces armes ont été utilisées par un groupe terroriste au Japon. De ce fait, aujourd'hui encore, les NOP constituent l'élément essentiel de l'arsenal chimique qui peut être employé dans un cadre militaire ou terroriste. En comparaison, les POP sont utilisés à large échelle depuis 1935 comme insecticides et dans une moindre mesure comme herbicides, fongicides et défoliants. Ils sont responsables d'une mortalité élevée dans le monde à la suite d'intoxications aiguës accidentelles ou volontaires. Par contre leur utilisation dans un cadre militaire semble exclue, tandis qu'une utilisation à des fins terroristes, bien qu'envisageable, reste cependant peu probable. Ces produits organophosphorés posent en revanche le problème des conséquences liées à des expositions chroniques à de faibles doses, notamment au niveau du système nerveux central (SNC).

Le prétraitement des personnes susceptibles d'être exposées aux neurotoxiques implique d'être suffisamment prévenu à l'avance d'une menace d'exposition (au moins 16h) afin de prendre de la pyridostigmine. Cette molécule agit en occupant de manière transitoire et réversible le site estérasique de l'enzyme susceptible de fixer les organophosphorés. Il ne s'agit pas d'un traitement et son intérêt dépend étroitement du toxique considéré et de l'oxime disponible. Un produit de la pharmacopée chinoise, l'huperzine, est à l'étude pour remplacer la pyridostigmine. Le traitement pharmacologique d'une intoxication comporte trois familles de molécules. Certaines oximes réactivent les cholinestérasés inhibés par les neurotoxiques organophosphorés. Aucune oxime ne possède une action face à tous les NOP ou POP. La pralidoxime (Contrathion®) est la seule oxime utilisée en France. Dans ce cas, l'emploi de la pyridostigmine n'offre d'intérêt que face à des intoxications par le tabun et le soman. Le second médicament, l'atropine, bloque les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques. Il doit être administré en urgence jusqu'à l'apparition de signes d'atropinisation. Parmi les anticonvulsivants, les benzodiazépines comme le diazépam sont utilisées, car ce sont de faibles dépresseurs respiratoires. Leur administration, dès que les signes périphériques se manifestent, peut permettre de prévenir l'apparition de la crise épileptique qui, une fois installée, est difficile à juguler. Le mécanisme des crises d'épilepsies et des atteintes neuropathologiques du SNC induites par les NOP impliquent notamment le glutamate. Des inhibiteurs des récepteurs canaux NMDA comme la gacyclidine se sont révélés intéressants. La kétamine possède également une action au niveau de ces récepteurs. Alors que toutes ces molécules prometteuses sont en cours d'évaluation, le Service de Santé des Armées vient d'achever le développement d'un nouvel auto-injecteur contenant les trois composés thérapeutiques actuellement validés, sous forme lyophilisée. Cette présentation permettra de faire des modifications éventuelles du contenu et sera utilisable aussi bien sur le champ de bataille que, à l'avenir, au sein d'unités civiles. Cette approche duale ainsi que l'évolution thérapeutique qui s'adaptera aux résultats des travaux de recherche actuellement en cours, illustrent la persistance du risque lié aux neurotoxiques organophosphorés.

## LE POINT SUR LA DECONTAMINATION

A. Baert,

Centre Antipoison, CHU de Rennes, Rue H Le Guillou, 35033 RENNES CEDEX 9

La décontamination des victimes potentiellement exposées à une substance agressive pouvant soit léser la peau (ou les muqueuses) et/ou pénétrer dans l'organisme à travers le derme est justifiée par deux grands objectifs : diminuer la dose d'exposition des victimes, éliminer la substance agressive de la peau et ainsi permettre le contact avec des sauveteurs non protégés. Ces deux objectifs peuvent faire appel à des méthodes différentes et à des obligations de résultats différentes.

La décontamination la plus efficace est celle effectuée dans les premiers instants du contact.

En pratique, pour de nombreuses victimes réelles ou supposées les techniques utilisables sont **le déshabillage** qui permet l'évaporation du produit et **l'usage de la douche** qui permet d'entraîner par de l'eau ruisselante le produit.

Cette douche reste pour le moment le meilleur compromis entre l'efficacité, la rapidité et la facilité de mise en œuvre.

Ses modalités sont cependant discutées. Une durée minimale de 3 minutes est nécessaire, la durée « idéale » reste à fixer. L'eau réchauffée est de meilleur confort mais expose à une volatilisation éventuelle du toxique. L'adjonction dans l'eau d'un agent mouillant (détergent) ou d'un oxydant comme l'hypochlorite n'a pas fait la démonstration au plan expérimental d'une efficacité ou d'une innocuité satisfaisantes. D'autres substances sont proposées comme les ions oximates, l'iode, ou certains peroxydes. L'eau doit pouvoir ruisseler sur toutes les parties du corps.

Idéalement, une fixation préalable sur un support inerte (comme la terre de Fuller, des argiles ou de la farine) des liquides encore présents prévient l'augmentation de surface contaminée en lien avec la douche. Les données expérimentales disponibles pour apprécier l'efficacité réelle de cette stratégie sont insuffisantes. L'utilisation du gant poudreux disponible au sein des forces armées constitue le seul exemple valide de l'adsorption des toxiques.

Après cette phase de douche, une attention soutenue sera portée au réchauffement des victimes.

La toxicité des effluents est très réduite du fait de la dilution et des faibles doses qui sont portées par les victimes. Le mélange régulier de ces eaux avec un oxydant puissant peut être conseillé.

## ARMES CHIMIQUES DU MAINTIEN DE L'ORDRE.

J.M.Sapori.

Direction Générale de la Santé - SD7B - Paris, Département d'Urgence et de Réanimation Médicale - hôpital Edouard Herriot - Lyon, Centre Antipoison de Lyon, SDIS du Rhône.

Les armes chimiques du maintien de l'ordre ou gaz lacrymogènes ou agents neutralisants (« tear gas » ou « riot control agents » des anglo-saxons) font partie des armes chimiques (NRBC) incapacitantes. Leur utilisation peut être individuelle (bombes lacrymogènes) en protection/défense contre un agresseur (ou des animaux) mais aussi dans un cadre délictueux, collective par les forces de police ou de gendarmerie (bombes et grenades lacrymogènes) pour assurer le maintien de l'ordre, voire militaire dans le passé (exemple des USA durant la guerre du Vietnam).

Les produits potentiellement utilisables sont nombreux : chloroacétophénone (CN), chlorobenzylidenemalononitrile (CS), dibenzoxazépine (CR), capsaïcine (gaz au poivre), adamsite (DM), chloropicrine... A l'heure actuelle, deux sont principalement présents sur le marché : le CS et le gaz au poivre.

Leurs conditionnements sont variables : stylos de défense, bombe lacrymogène de sac à main ou portée à la ceinture, distributeur de plus gros volume (type « extincteur »), grenades...

La toxicité est fonction de plusieurs paramètres : produit en cause, solvant utilisé, volume et concentration à l'intérieur du dispositif, mode de dispersion (jet gazeux ou gel), puissance du jet (certaines bombes pouvant atteindre la dizaine de mètres), forme du cône de dispersion, jet direct ou non sur la victime, distance de la victime, surface cutanée exposée, milieu ouvert ou confiné, moyens de protection utilisés, décontamination efficace et rapide, antécédents et sensibilité de la victime...

En condition normale d'utilisation, la symptomatologie est principalement de type irritation cutanée / oculaire / respiratoire, importante mais transitoire. Cependant la littérature fait état parfois de manifestations beaucoup plus sévères ou de séquelles. Des décès ont été décrits et l'utilisation de ces moyens de maintien de l'ordre donne lieu à des controverses importantes (par exemple lors des grandes manifestations alter-mondialistes). Par ailleurs des manifestations allergiques sont décrites, de même qu'une symptomatologie spécifique en cas d'expositions répétées.

La prise en charge va comporter deux aspects :

-une mise à l'air libre (en cas d'utilisation en milieu confiné), un déshabillage des vêtements imprégnés et une décontamination prolongée (yeux, visage, cheveux) simple (à l'eau) ou plus sophistiquée (des tests ont été réalisés avec des produits comme la Diphothérine).

-un traitement symptomatique des manifestations qui persisteraient, voire une hospitalisation pour surveillance si besoin.

Les moyens de protection comportent classiquement des masques avec cartouche pour les forces de l'ordre et des moyens plus sommaires voire empiriques pour les manifestants (lunettes de ski, mouchoirs, vinaigre, Maalox...), en évitant le port de lentilles.

Enfin il faut noter que ces produits présentent une certaine rémanence sur les supports sur lesquels ils sont projetés (vêtements, matériel, intérieur de véhicule...). Par ailleurs il n'est pas rare que l'utilisateur en subisse également les effets.

Leur possession, leur port, leur utilisation sont réglementés de manière très variable suivant les pays. En France, « les générateurs d'aérosols incapacitants ou lacrymogènes » sont des produits soumis à la réglementation (décret n° 98-1148 du 16/12/98) et sont classés dans les armes de 6<sup>ième</sup> catégorie. Ils peuvent donc être acquis sans restriction par tout adulte. Ils sont disponibles dans le commerce (armureries...) et sur internet.

# **TRAITEMENT EN URGENCE DES INTOXICATIONS PAR NEUROTOXIQUES ORGANOPHOSPHORÉS : LE NOUVEL AUTO-INJECTEUR BI-COMPARTIMENTÉ DU SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES.**

A. Bazire, G. Lallement

Centre de recherches du Service de Santé des Armées, 38700 La Tronche, France

Dans un contexte militaire ou d'attentat, seule l'administration rapide d'antidotes peut permettre de lutter contre les effets d'une intoxication par neurotoxiques organophosphorés (NOP). Jusqu'en 1993, le Service de Santé des Armées (SSA) disposait de l'auto-injecteur Multipen®, fabriqué par la société Solvay Duphar, formé notamment de 3 compartiments distincts. Chacun d'eux comportait une solution prête à l'injection intramusculaire d'un principe actif destiné soit à traiter l'étiologie de l'intoxication (atropine et un réactivateur des cholinestérases) soit ses conséquences neurologiques (une benzodiazépine).

Au cours d'une exposition à des NOP, l'acétylcholine est présente en excès au niveau des récepteurs muscariniques, ce qui entraîne notamment un bronchospasme et une hypersécrétion bronchique. Le sulfate d'atropine (2 mg par compartiment) est destiné à agir par compétition au niveau de ces récepteurs. Il est capable de plus de prévenir l'état de mal épileptique à condition d'être administré précocement. Afin de réactiver les cholinestérases, 350 mg de méthylsulfate de pralidoxime permettent d'initier une hydrolyse de la liaison enzyme-NOP. Elle agit de plus par synergie avec l'atropine et retarde le vieillissement de l'enzyme si l'injection est précoce. Le traitement symptomatique en urgence de l'état de mal épileptique était obtenu à l'aide de 7,5 mg d'une benzodiazépine disponible sous forme injectable : le diazépam.

En 1993, le fabricant a cessé la production d'auto-injecteurs faute de commandes suffisantes. Il a fallu dès lors réfléchir à pérenniser la mise à disposition aux Forces et aux secours publics d'une protection contre la menace constituée par les NOP, voire à l'améliorer. Le remplacement du matériel existant devait répondre à quatre objectifs. Tout d'abord, il fallait conserver un système d'auto-injection toujours aussi simple d'utilisation, permettant de disposer rapidement des 3 familles thérapeutiques reconnues comme efficaces en cas d'intoxication avec des organophosphorés. Cependant, il fallait chercher à disposer de formes galéniques qui offriraient la plus longue durée de conservation possible, adaptée aux contraintes opérationnelles. Enfin, il fallait pouvoir réutiliser le dispositif d'injection lors du renouvellement des antidotes à péremption et avoir la possibilité de faire évoluer le matériel en cas de modification de la nature chimique des antidotes.

L'auto-injecteur bicompartiment Ineurope® a ainsi été conçu par le SSA. Il dispose d'une cartouche bicompartiment comprenant dans le premier compartiment un lyophilisat d'atropine, de pralidoxime et d'avizafone. Un second compartiment contient de l'eau pour préparation injectable destinée à solubiliser les médicaments juste avant l'injection intramusculaire. Une dose de 20 mg d'avizafone, prodrogue du diazépam, offre la même protection que les 7,5 mg de diazépam utilisés auparavant dans l'auto-injecteur Multipen®. Les produits ainsi lyophilisés sont stables pendant au moins 4 ans à + 5°C ou pendant 1 an à + 25°C. Lorsque les antidotes ont dépassé la date de péremption, la cartouche bicompartiment est facile à remplacer, tout en conservant le mécanisme d'auto-injection. Après reconstitution de la solution, les antidotes sont stables pendant plus de 6 mois à température ambiante.

Actuellement, les procédés industriels et pharmaceutiques du nouvel auto-injecteur ont été validés. La demande d'autorisation de mise sur le marché pour une utilisation en milieu militaire ou par les équipes médicales civiles est en cours d'évaluation, auprès de l'AFSSaPS.

# LE TOXIDROME CYANHYDRIQUE

F.J Baud, B. Mégarbane, D. Résière, N. Deye, C. Bismuth.

Réanimation médicale et toxicologique. Groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal; Université Paris 7;  
INSERM U705. 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris.

**Introduction:** D'un point de vue académique, les signes cliniques et biologiques de l'intoxication cyanhydrique sont rapportés comme étant non spécifiques. Aussi leur caractérisation ne serait pas utile pour établir une suspicion diagnostique. La seule certitude résulte d'un dosage sanguin du cyanure. Cependant cette analyse n'est réalisée que dans un petit nombre de laboratoires, elle est très rarement disponible en urgence. La connaissance de la fréquence de survenue des signes d'intoxication (variables qualitatives) ou de leur intensité (variables quantitatives) avant toute intervention thérapeutique pourrait représenter une aide utile en médecine d'urgence en cas d'accident collectif impliquant le cyanure, qu'il s'agisse d'un accident ou d'un geste terroriste. Un toxidrome devrait avoir de plus des facteurs de variabilité et permettre d'évaluer le pronostic.

**Méthode:** les cas d'intoxication pure par le cyanure publiés dans la littérature médicale ont été recensés (Pubmed et ASITEST); ont été adjoints les intoxications prises en charge à F Widal - Lariboisière. Les inhalations de fumées d'incendie ont été exclues. Il en est de même des patients trouvés décédés. Les données cliniques ont été collectées avant tout traitement antidotique à l'exception de l'oxygène. Les résultats sont exprimés en pourcentage ou médiane [extrêmes]. Selon le produit cyané, les patients ont été divisés en 2 groupes. Le groupe cyanure inclut les intoxications par l'acide cyanhydrique ou ses sels. Le groupe cyanogénique inclut les intoxications par les nitriles, le nitroprussiate de sodium, le cassave et les noyaux de fruits. Les facteurs pronostiques ont été déterminés en comparant par tests non paramétriques les sujets vivants aux décédés.

149 cas d'intoxication pure par le cyanure ont été rapportés depuis 1950. L'intoxication était le plus souvent volontaire par ingestion. Le délai médian entre l'exposition et la survenue des symptômes était de 30 minutes (1-1140). Une odeur anormale a été recherchée dans seulement 24 cas et était présente dans 16 cas (67%). L'intoxication cyanhydrique se caractérisait par un trouble de conscience (82%), notamment un coma (66%), une mydriase (78%) et une respiration anormale (93%) qui pouvait être une hyperpnée, une polypnée, ou une bradypnée. Le tonus musculaire n'était pas spécifiquement modifié. Les convulsions ont été rapportées dans 26% des cas, des extrasystoles ventriculaires dans 16% et un oedème pulmonaire dans seulement 5% des cas. La fréquence cardiaque médiane était de 95 bpm [0-176], et la pression artérielle systolique médiane était de 90 mm Hg [0-168]. Le pH artériel médian était de 7.20 [6.40-7.60], la PaCO<sub>2</sub> de 25.2 mm Hg [9-53.6], et la lactacidémie médiane de 13.4 mmol/l [2.4-53]. La mortalité était de 28%. La concentration sanguine médiane en cyanure était de 4.2 mg/l [0.1-42.5].

**Facteurs de variabilité :** le sexe, la fréquence du coma, la pression artérielle systolique, le pH artériel, la PaCO<sub>2</sub>, la lactacidémie et le taux de survie n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Le groupe cyanogénique différait significativement du groupe cyanure pour l'âge plus jeune, le délai plus long de survenue des symptômes, la fréquence plus grande des convulsions, les fréquences cardiaques et respiratoires plus élevées. Les bradypnées étaient ainsi moins fréquentes.

**Facteurs pronostiques :** Sur le total de 149 intoxications cyanhydriques, 106 sont sorties vivantes de l'hôpital, un petit nombre avec séquelles neurologiques, tandis que 43 sont décédées. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le sexe, l'âge, la nature du produit cyané, la voie d'administration, la présence de convulsions, d'une mydriase, d'extrasystoles, le mode ventilatoire, la présence d'un oedème pulmonaire, le pH artériel, la PaCO<sub>2</sub> et la lactacidémie. Par contre, il existait des différences significatives entre les survivants et les décédés en ce qui concerne le délai de survenue des symptômes (p=0.04), la présence et la profondeur du coma (p=0.01), une fréquence cardiaque < 60b/min (p=0.001), une pression artérielle systolique < 90 mm Hg (p<0.0001); une fréquence respiratoire < 11b/min (p=0.002) et la nécessité d'une ventilation artificielle (p=0.02). Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les concentrations sanguines en cyanure.

**Conclusion:** Les signes cliniques et biologiques facilement collectés au moment de la découverte sont utiles pour suspecter une intoxication cyanhydrique. Il existe des facteurs de variabilité notamment la nature du cyanure en sel ou produits cyanogéniques. La clinique et la biologie suffisent pour déterminer le pronostic d'une intoxication cyanhydrique.

# TOXICOVIGILANCE EN ALLEMAGNE : RÔLE DES CENTRES ANTIPOISON DANS LA GESTION D'UNE ÉPIDÉMIE D'INTOXICATIONS EN RAPPORT AVEC L'UTILISATION DE « MAGIC NANO ».

A. Schaper<sup>1</sup>, F. Flesch<sup>2</sup>, M. Ebbecke<sup>1</sup>, N. Kotseronis<sup>1</sup>, H. Desel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> GIZ-Nord (CAP), Hôpitaux Universitaires, Göttingen, Allemagne

<sup>2</sup> Centre antipoison, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg

**Introduction** : Les Centres antipoison ont 2 missions principales, la réponse téléphonique à l'urgence et la toxicovigilance. Leur rôle dans le déclenchement d'une alerte à partir des appels parvenant au CAP est fondamentale et un exemple récent d'une épidémie toxique survenue au printemps 2006 en Allemagne nous permet de l'illustrer.

**Matériel et méthodes** : Le fonctionnement de la toxicovigilance en Allemagne et le rôle des centres antipoison sont expliqués à partir d'une série d'intoxications survenues suite à l'utilisation d'un spray vitrifiant.

**Résultats** : Le 27.03.2006, la chaîne des supermarchés « Penny » a débuté la promotion d'un nouveau produit : « Magic Nano », spray utilisant la nanotechnologie. Le lendemain matin, le CAP de Göttingen avait déjà reçu 5 appels pour troubles respiratoires suite à l'utilisation de ce produit. Une enquête téléphonique de tous les CAP allemands ainsi que ceux de Strasbourg, Angers, Vienne et Zurich a permis de recenser une dizaine de victimes. Immédiatement le ministère et les autorités nationales ont été informés. Par ailleurs, le CAP de Göttingen a fait circuler l'ensemble des informations par voie électronique. Ce même jour un très grand nombre d'appels et de mails ont été échangés entre Göttingen, les autres CAP, les autorités, les compagnies associées à la production et à la vente du produit, la presse et la télévision. Finalement deux Ministères de la Santé (Sarre et Bade-Wurtemberg) ont publié des avertissements. Vers 15 h 00, soit 31 heures après le début de la promotion, tous les produits « Magic Nano » avaient été retirés de tous les supermarchés « Penny ».

**Discussion** : Dans la République Fédérale d'Allemagne l'organisation des centres antipoison incombe aux *Länder*. Il y a 10 CAP et la zone géographique correspondante au CAP de Göttingen comprend quatre *Länder*. Par ailleurs, le *Bundesinstitut für Risikobewertung* (BfR: Institut Fédéral pour l'Evaluation des Risques) est responsable de la gestion nationale de la toxicovigilance.

Cette épidémie illustre bien le rôle des CAP dans le processus de la toxicovigilance. Du fait d'un grand nombre d'appels, les CAP sont en mesure de détecter un risque et de déclencher l'alerte. Dans cette épidémie toxique la coopération effective entre les CAP, le BfR, les autorités et les compagnies a permis de limiter le nombre de victimes à une centaine et à empêcher un afflux massif de victimes dans les hôpitaux.

# ÉVALUATION DES RISQUES DES SURDOSAGES EN CLOBUTINOL

J. Martin, A. Monteiro Rodrigues, P. Harry

Centre antipoison (CAP), CHU, 49933 Angers cedex 9

Le clobutinol (Silomat<sup>®</sup>) est un antitussif non opiacé non antihistaminique caractérisé par une résorption complète en 2 h et une demi-vie de 25-32h. Il est présenté en comprimés de 40 mg (boîte de 1,2 g), en sirop à 0,4% (flacon de 500 mg) et en suspension buvable à 6% (1,2 g par flacon). Nous présentons une étude rétrospective d'intoxications au clobutinol pour faire le point des risques.

**Méthode** : Les critères d'inclusion ont été les cas d'intoxications au clobutinol recensés au CAP d'Angers de 1999 à 2005. Dix huit cas ont été exclus : 9 cas car la dose ingérée était inconnue, 8 cas où le suivi fut impossible, un cas concernait un animal.

**Résultats** : Parmi les 90 dossiers d'intoxications retenus, les circonstances sont réparties en 42 cas d'intoxications volontaires (47% dont 5/42 cas où le clobutinol était ingéré seul), 26 cas (29%) accidentels domestiques et 22 cas (24%) par erreur thérapeutique. La présentation en gouttes buvables concerne surtout les erreurs thérapeutiques de l'enfant (16/22 cas), les accidents domestiques de l'enfant sont dus surtout à la forme comprimé (20/26 cas) et les tentatives de suicide ne sont dues qu'aux seuls comprimés. Pour les erreurs thérapeutiques liées à la prise de gouttes, 82% (14/17) ont conduit à l'ingestion d'une dose supérieure à 5mg/kg et 35% (6/17) ont été symptomatiques. Les symptômes mineurs débutent dès l'ingestion de 5 mg/kg chez l'enfant et chez l'adulte et sont marqués par les vomissements, somnolence et hypertonie. Les intoxications les plus graves comportent des convulsions observées dès 8mg/kg pour un cas d'erreur thérapeutique (ingestion d'un flacon de sirop en une journée chez un femme de 73 ans sans antécédents) et le plus souvent pour des doses > 20 mg/kg. Le tableau ci-dessous résume la relation dose effet :

DSI en mg/kg	Niveau d'intoxication	Symptômes
$5 \leq \text{DSI} < 10$	léger	Nausées, vomissements, troubles du sommeil, somnolence, hypertonie musculaire
$10 \leq \text{DSI} < 20$	modéré	Tremblements, hallucinations, troubles de l'équilibre, tachycardie
$20 \leq \text{DSI}$	sévère	convulsions

**Discussion** : Les risques du clobutinol apparaissent surtout lors d'erreurs thérapeutiques chez l'enfant de la présentation en goutte. La dose des premiers effets toxiques est évaluée à 5 mg/kg. La demi-vie longue favorise aussi les surdosages par prise réitérée. Une boîte de comprimés chez l'adulte soit 20 mg/kg expose au risque possible de convulsions (1, 2). Cependant la prise associée de benzodiazépines et les vomissements précoces diminuent les risques, aussi aucune convulsion n'a été recensée lors des tentatives de suicide dans cette petite série. Ce risque existe pour des faibles doses mais atteint une fréquence de 37% pour des doses > 30 mg/kg (2). Une vigilance particulière sur la présentation en gouttes à 6% doit être effectuée : en effet un flacon contient 1200 mg dans 20 ml et correspond à 8 fois une dose de 10 mg/kg pour un enfant de 15 kg. La marge thérapeutique du clobutinol est donc très étroite et une évaluation plus large de la morbidité au niveau national serait souhaitable.

1 - Ramirez MS, Rojas AM. Grand mal seizures and clobutinol overdose. *Vet Hum Toxicol*, 1993; 35(5): 444

2 - Bauer M, Bunjes R, Tezner M. Acute intoxication with clobutinol in children. XVII International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Marseille, 1996.

# ROLES DE LA L-CARNITINE DANS LES INTOXICATIONS GRAVES PAR L'ACIDE VALPROÏQUE

R. Bédry

Unité de Surveillance Continue Polyvalente, Clinique Mutualiste, 33600 Pessac

L'incidence des intoxications par l'acide valproïque (AVP) augmente régulièrement au fil des ans, notamment aux Etats-Unis où les cas répertoriés ont été multipliés par quatre entre 1994 et 1998. Cette augmentation d'incidence s'est poursuivie avec une augmentation de 129% des appels aux centres anti-poisons américains entre 1995 et 2000. Une étude épidémiologique prospective a été réalisée aux Etats-Unis, sur une période d'un an entre 1998 et 1999 : un total de 335 intoxications a été répertorié, parmi lesquelles 186 (55%) avaient un taux plasmatique supérieur à 100 µg/mL. Une majorité des patients intoxiqués par l'acide valproïque seul (133 sujets) n'a exprimé que des effets mineurs (49%) ou inexistantes (28%), et le taux de mortalité atteignait 2%. Les intoxications engageant le pronostic vital sont donc rares, et pas systématiquement liées à un taux plasmatique très élevé : certains patients, notamment des enfants, voient une anomalie métabolique révélée brutalement par une prise thérapeutique ou toxique d'acide valproïque.

La configuration spatiale de l'acide valproïque est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport, de son métabolisme intra-mitochondrial et de son élimination. Cet élément explique l'atteinte majeure de la bêta-oxydation rencontrée dans ce type d'intoxication. Tout débute avec la liaison acide valproïque – carnitine. Celle-ci est une amine quaternaire, qui a un rôle de transport des acides gras à longue chaîne (et donc de l'AVP) au travers de la membrane mitochondriale, de transport dans la mitochondrie puis dans l'élimination des dérivés toxiques issus de cette bêta-oxydation. Son rôle est donc fondamental dans le métabolisme lipidique. L'AVP va provoquer une diminution de la synthèse de carnitine, et un déficit en carnitine libre d'où une difficulté de transport à travers la membrane mitochondriale. Le métabolisme est alors dévié vers une oméga ou une oméga-1-oxydation à l'intérieur des microsomes, à l'origine de dérivés dicarboxyliques hépatotoxiques. Les intoxications par l'acide valproïque entraînent donc une déviation de la bêta-oxydation et une inhibition du métabolisme mitochondrial pouvant aboutir à une hyperammoniémie, un coma et plus rarement une atteinte hépatique.

Depuis quelques années le traitement par la L-carnitine semble prometteur, par la correction des troubles de la bêta-oxydation (coma hyperammonémique, atteinte hépatique), et son emploi a d'ailleurs été recommandé, aux Etats-Unis, par le Pediatric Neurology Advisory Committee. L'intérêt semble notable chez les patients présentant une intoxication aiguë avec atteinte hépatique, avec une mortalité qui passe de 48% à 10% chez les patients traités. La L-carnitine est commercialisée en France depuis 1988 sous le nom de LEVOCARNIL® en solution buvable (flacons de 10 ml à 100 mg/ml) et en ampoules IV ou IM (ampoules de 1 gramme/5ml). Plusieurs protocoles thérapeutiques ont été utilisés, soit en une dose soit en plusieurs. Les posologies publiées vont de 25 à 150 mg/kg en dose de charge, suivies ou non de 25 mg/kg/6heures ou de 500 mg/8h. Dans une étude réalisée à Bordeaux, une dose unique de 100 mg/kg IV avait été considérée comme efficace dans la baisse de l'hyperammoniémie et de l'hyperlactacidémie. Ces anomalies biochimiques peuvent être corrigées par un traitement par la L-carnitine, mais des études prospectives sur des intoxications monomédicamenteuses restent nécessaires pour définir la posologie efficace et l'intérêt clinique.



## INTOXICATIONS PAR LES CARDIOTROPES... PANORAMA 2006

F Lapostolle, H Haouache, F Adnet.

SAMU 93, EA 3409, Hôpital Avicenne, 93009, Bobigny

Les intoxications par les cardiotropes sont rares mais leur fréquence semble augmenter. A titre d'exemple, en Seine-Saint-Denis, avons nous observé, entre 1994-95 et 1999-2000 une augmentation de 110% des intoxications par cardiotropes prise en charge par les équipes du SAMU 93 (40 vs 19 cas) alors que le nombre d'interventions pour intoxication par psychotropes augmentait de 37% (505 vs 691 cas). Les intoxications par les cardiotropes sont associées à une gravité réelle ou potentielle majeure. Alors que la mortalité globale des patients intoxiqués hospitalisés en réanimation est de l'ordre de 3%, elle atteint volontiers 20% lorsqu'il s'agit d'intoxications par les toxiques cardiotropes : inhibiteurs calciques, antiarythmiques, digitaliques, etc... Cependant, la toxicité cardiaque n'est pas l'apanage des médicaments de la pharmacopée cardiovasculaire. Elle concerne aussi des psychotropes (antidépresseurs polycycliques en premier lieu), des antalgiques (dextropropoxyphène), des antipaludéens (chloroquine), des toxiques illicites (cocaïne), et bien d'autres molécules (colchicine, etc...).

La plupart des patients décédés en réanimation d'intoxication par cardiotropes auront présenté des complications sévères préalablement à leur hospitalisation. Quelle que soit la nature de l'intoxication, une prise en charge précoce et le recours aux traitements adaptés, est un indiscutable déterminant du pronostic.

Il existe plusieurs façons d'aborder les intoxications par les cardiotropes. Les aborder par les mécanismes de toxicité présente l'avantage d'orienter rapidement la prise en charge vers les stratégies thérapeutiques les plus adaptées.

En première intention, il convient de distinguer les intoxications qui entraînent des altérations de la pression artérielle de celles qui entraînent des altérations de la fréquence ou du rythme cardiaque.

Le choc d'origine toxique peut, rarement, relever d'une hypovolémie par hémorragie, pertes digestives, exsudations, etc... Ce choc relève, en première intention, d'un traitement symptomatique par remplissage vasculaire. Plus souvent, le choc toxique relève d'une vasoplégie ou d'un effet inotrope négatif. Il relève, dans ce cas aussi, en première intention d'un traitement par remplissage vasculaire. En cas d'échec, le recours à une catécholamine est la règle. Son choix repose sur le mécanisme du choc : molécule vasoconstrictrice en cas de choc vasoplégique ou molécule inotrope en cas de choc par baisse d'inotropisme. Lorsque la distinction entre vasoplégie et défaut d'inotropisme n'est pas possible, en préhospitalier par exemple, le recours à l'adrénaline est logique.

Les troubles du rythme et/ou de la conduction participent, parfois de façon essentielle, à l'apparition d'un collapsus. Ceci est particulièrement le cas, par exemple, lors d'une intoxication par un toxique à effet stabilisant de membrane. C'est, dans ce cas, l'altération de la conduction intraventriculaire qui est responsable de l'effet hémodynamique. Les troubles du rythme et/ou de la conduction peuvent aussi dominer le tableau. Ils relèvent d'un traitement symptomatique adapté à la nature du trouble et à son mécanisme.

Qu'il s'agisse de traiter un collapsus ou un trouble du rythme ou de la conduction, il est primordial que la stratégie de prise en charge soit repose sur les mécanismes de toxicité qui peuvent être associés. Dans le cas contraire, elle s'expose à un échec voire à une aggravation du patient. Ainsi, en cas de trouble de la conduction, il est illusoire d'espérer un bénéfice de l'entraînement électrosystolique si le patient, bradycarde, présente une altération significative de l'inotropisme. De la même façon, tenter d'accélérer la fréquence cardiaque en utilisant de la dobutamine peut être délétère si le patient est hypotendu ou à risque de troubles du rythme. D'une façon générale, l'utilisation d'un anti-arythmique est contre-indiquée au cours des intoxications par les anti-arythmiques.

L'arsenal thérapeutique est relativement riche. Les innovations les plus récentes sont le recours à l'insuline ou à la circulation extra-corporelle. Toutefois, qu'il s'agisse de traiter un collapsus ou un trouble du rythme ou de la conduction, le traitement symptomatique ne doit pas faire omettre ou retarder un traitement spécifique parfois indiqué, par soluté salé hypertonique, par anticorps antidigitalique, etc...

La prise en charge de ces patients doit être réfléchi et organisée en amont. La mise à disposition précoce du meilleur traitement est un défi pour la médecine d'urgence. L'utilisation précoce, donc préhospitalière, de certains traitements exceptionnels comme les anticorps antidigitaliques ou le fomépipazole doit devenir la règle. De même, cette stratégie de prise en charge thérapeutique doit très vite intégrer l'éventualité du recours à des thérapeutiques ultimes comme la circulation extra-corporelle. En effet, il est préférable de transporter d'emblée, vers un centre spécialisé, un patient symptomatique mais stable plutôt que de transporter, plus tard, dans des conditions périlleuses un patient instable.

# ETUDE MULTICENTRIQUE SUR LA PRISE EN CHARGE VENTILATOIRE DES INTOXICATIONS GRAVES EN FRANCE ET EN BELGIQUE.

R. Bédry<sup>1</sup>, C. Nouts<sup>1</sup>, O. Guisset<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Unité de Surveillance Continue Polyvalente, Clinique Mutualiste, 33600 Pessac, France ;

<sup>2</sup>Réanimation médicale, Hôpital Saint-André, 33000 Bordeaux, France.

**Introduction :** Du fait de l'absence de registre national en France, les données épidémiologiques sur les intoxications sont éparpillées, fragmentaires et inhomogènes, à l'inverse de ce qui est réalisé aux Etats-Unis avec le système « T.E.S.S. » [1]. Une étude épidémiologique prospective, centrée sur les pratiques des services de réanimations et les SAMU en France, Belgique et Suisse francophones a donc été réalisée pour estimer l'incidence de telles pathologies, et les techniques de prise en charge ventilatoire.

**Objectif principal :** Décrire la prise en charge ventilatoire des patients intoxiqués dans la phase pré-hospitalière et hospitalière.

**Matériel et Méthode :** Il s'agit d'une étude prospective d'observation, non randomisée et multicentrique. 257 services hospitaliers (104 SAMU et SMUR, et 153 réanimations) ont été contactés en France, Belgique et Suisse francophones. La période d'inclusion est de 1 mois (juin 2005). Population étudiée : tous les patients victimes d'une intoxication volontaire ou non, nécessitant une hospitalisation en France, Belgique ou Suisse francophone. Critères d'inclusion : Tous les SAMU et services de réanimation de France, Belgique Suisse francophone. Parmi la population décrite, les patients doivent être adultes, nécessiter une prise en charge ventilatoire, et être hospitalisés en service de réanimation, directement ou par le biais d'un SMUR. Variables étudiées : Deux types de questionnaires sont envoyés à chaque service: 1) Un questionnaire « centre » destiné à évaluer la proportion de patients répondant aux critères d'inclusion par rapport au nombre total de patients pris en charge pendant la période de l'étude, 2) Un questionnaire « patient » est rempli pour chaque patient inclus dans l'étude. Les variables étudiées sont réparties en cinq chapitres : caractéristiques du patient, données sur l'intoxication, la prise en charge ventilatoire, l'existence d'une inhalation bronchique, et les cotations de réanimation.

**Résultats :** 48 services de réanimation (31,4%) et 36 SAMU/SMUR (34,3%) ont accepté de participer à l'étude. 1) En pré-hospitalier, l'incidence d'intoxications nécessitant une intervention médicalisée est de 11 % de l'activité de ces services (1836 intoxications sur 16 752 patients). Parmi eux 102 (5,5 %) ont été intubés et mis en ventilation artificielle. 2) Les services de réanimation ont pris en charge 275 intoxications (11,5% des 2394 malades hospitalisés) et 141 nécessitaient une ventilation artificielle (51,3 % des intoxications et 11,2 % des malades « tout venant »). Les réponses aux questionnaires « patient » donnent les résultats suivants : 1) Prise en charge pré-hospitalière : Sur les 149 dossiers reçus (78 femmes,  $46,5 \pm 15,5$  ans et 70 hommes,  $40,5 \pm 14,9$  ans) la symptomatologie engageant le pronostic vital est principalement neurologique, avec un coma hypotonique (80%), et un score de Glasgow médian à 6. Une ventilation invasive est réalisée chez 92,5% des patients en coma avec Glasgow  $\leq 8$ . Une induction anesthésique a été réalisée chez 59 patients, associant le plus souvent un agent hypnotique et un curare. Mais 52% des patients en coma avec un score de Glasgow à 3 n'ont pas bénéficié de cette technique. 2) Prise en charge hospitalière : Les 48 services de réanimation ont adressé 164 dossiers. Ils décrivent 78 hommes ( $43,5 \pm 13,8$  ans; poids:  $73 \pm 14,1$  kg) et 86 femmes ( $43,6 \pm 14,1$  ans; poids:  $71,3 \pm 15,2$  kg). La technique utilisée a été une oxygénothérapie simple dans 9 cas, une tentative de ventilation non invasive dans 3 cas et une intubation dans 153 cas. Une sédation est poursuivie pendant 12 h, et l'extubation est réalisée en 24 h.

**Conclusion :** Les intoxications sont une activité non négligeable des SAMU et des réanimations en France et en Belgique. La mise en évidence d'une inhomogénéité dans la prise en charge des intoxications graves, justifie de nouveaux travaux, et la publication de recommandations sur les indications des techniques à utiliser.

# INTOXICATION PAR *CLITOCYBE AMOENOLENS* : QU'AVONS-NOUS APPRIS EN 10 ANS ?

P. Saviuc<sup>1</sup>, P.-A. Moreau<sup>2</sup>, N. Fouilhé Sam-Lai<sup>1</sup>, C. Chauvin<sup>1,3,5</sup>, J. Bessard<sup>3</sup>, N. Authier<sup>4</sup>,  
M.-G. Dijoux<sup>5</sup>, V. Danel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre de toxicovigilance, CHU, BP217, 38043 Grenoble cedex 9

<sup>2</sup> Laboratoire de botanique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, BP83, 59006 Lille cedex

<sup>3</sup> Laboratoire de pharmacologie et d'analyses toxicologiques, CHU, BP217, 38043 Grenoble cedex 9

<sup>4</sup> Laboratoire de toxicologie, UFR de Pharmacie, BP38, 63001 Clermont-Ferrand cedex 1

<sup>5</sup> Laboratoire de pharmacognosie, UFR de Pharmacie, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche cedex

**Introduction** : En 1996, 5 personnes ont présenté une érythermalgie (EM) après consommation de champignons, syndrome d'intoxication par champignon alors non connu en Europe.

**Méthodes** : Revue des explorations clinique, mycologique, analytique et expérimentale.

## Résultats :

- *Clinique*. La guérison est la règle en quelques semaines, mais un intoxiqué présentait encore 6 ans après des paresthésies. La survenue d'une EM était connue de longue date au Japon, après l'absorption de *Clitocybe acromelalga*. La publication initiale (2001) [1] a permis à des mycologues italiens de détecter dans les Abruzzes des intoxications dont le diagnostic n'avait pas été fait (2003).

- *Mycologie*. *Clitocybe amoenolens*, responsable de l'intoxication de 1996, a été initialement décrit au Maroc (1975). Il a été retrouvé en Savoie dès 1983, dans les Hautes-Alpes (1993) et les Alpes-Maritimes (1998), dans les Abruzzes (1999), et à ce jour dans 7 communes de Haute-Maurienne (Savoie). *C.acromelalga* et *C.amoenolens* sont des taxons très proches.

- *Analytique*. Une méthode de dosage de l'acide acromélique A (AAA) a été mise au point. L'AAA, présent dans *C.acromelalga*, a été identifié dans *C.amoenolens*, surtout dans les lames. Cet acide est un puissant agoniste glutamatergique ; il n'a pas été retrouvé dans *Agaricus bisporus* (témoin), *Lepista inversa* et *L.gilva* (morphologiquement proches), *Clitocybe gracilis*, *C.sinopica*, *C.gibba* et *C.paropsis* (taxonomiquement proches) ni dans *Amanita pantherina* (contenant un précurseur de l'AAA). La bêta-cyanoalanine, un autre agoniste du glutamate présent dans *C.acromelalga*, a aussi été identifiée dans *C.amoenolens*.

- *Expérimental*. Au Japon, l'AAA de synthèse administré par voie parentérale est responsable de lésions neurologiques centrales ; des rats gavés avec *C.acromelalga* ont présenté une rougeur des pattes. En France, des rats gavés avec *C.amoenolens* ont présenté une parésie flasque sévère des pattes arrière, une lésion du nerf sciatique, une rougeur des pattes, et une atteinte élective des voies de la sensibilité thermique. Mais le gavage avec des fractions concentrées en AAA n'a pas reproduit cette dernière atteinte.

## Discussion :

Même fortement suspectée, la responsabilité de l'AAA dans l'apparition chez l'animal comme chez l'homme de l'érythermalgie, et dans l'apparition chez l'animal de l'atteinte des voies de la sensibilité thermique n'est à ce jour pas formellement démontrée.

[1] Saviuc P, Danel V, Moreau P *et al.* J Toxicol Clin Toxicol 2001;39(4);403-7.

# INTOXICATIONS AU TRAMADOL : DONNEES CLINICO-ANALYTIQUES

L. Gamelin<sup>1</sup>, A. Turcant<sup>2</sup>, A. Le Bouil<sup>2</sup>, A. Monteiro-Rodrigues<sup>1</sup>, P. Harry<sup>1</sup>

1- Centre Antipoison-Toxicovigilance, 2-Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie – CHU Angers – 49933 cedex

Le tramadol est un analgésique à effet opioïde et monoaminergique central, mis sur le marché depuis 1995 mais réellement commercialisé en France à partir de 1997.

## Matériel et Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers recensés par le CAP-TV d'Angers d'août 1999 à septembre 2006 inclus. Les données ont été recueillies et traitées sur le logiciel Excel®. Les dosages de tramadol ont été réalisés par chromatographie liquide avec détection UV par barrette de diodes.

## Résultats :

Parmi 257 dossiers colligés, 254 concernaient des intoxications avérées ou suspectées, les trois dossiers restants étant des demandes d'information. Les résultats des 254 dossiers cliniques sont les suivants : 166 tentatives de suicide, 31 erreurs thérapeutiques, 29 accidents de l'enfant, 19 accidents thérapeutiques, 5 ingestions volontaires indéterminées, 3 cas de toxicomanies, 1 circonstance inconnue. L'évolution des appels depuis 1999 montre une nette augmentation depuis 2004, pouvant correspondre, entre autres, à une augmentation de la commercialisation de nouvelles spécialités au fil des années. Les spécialités concernaient surtout les présentations solides non LP de tramadol (160 dossiers), 48 dossiers impliquaient les formes LP et 2 dossiers les formes buvables. Nous n'avons recensé aucun appel pour les formes injectables. Plusieurs spécialités de tramadol étaient associées dans 11 cas. Les femmes étaient plus fréquemment concernées (64%). L'évolution a été le plus souvent favorable avec guérison dans 91,7% des cas. On note 5 décès dans cette étude dont 3 suicides, 1 ingestion accidentelle chez une fillette de 17 mois et un accident thérapeutique chez une femme de 78 ans en phase terminale de cancer. Les accidents thérapeutiques (31 dossiers) sont marqués surtout par des nausées, vomissements, vertiges, asthénie et somnolence, céphalées. Les intoxications volontaires étaient associées notamment à l'alcool (19%, alcoolémie moyenne 1,3 g/l), les benzodiazépines (48%), les antidépresseurs (21%). Les signes cliniques d'intoxications volontaires associaient : troubles de conscience (54%), vomissements (14%), tachycardie (9,6%), dépression respiratoire (9%), myosis (9%), convulsions et mouvements anormaux (8,5%), hypotension (6%), bradycardie (2%), rétention d'urines (2%). Les convulsions ont été observées aussi bien dans les suicides que les accidents ou les toxicomanies et pouvaient être inaugurales, aucune n'étant expliquée par d'autres médicaments. Les dosages plasmatiques de tramadol ont concerné 38 patients parmi lesquels on retrouve les 5 décès, 7 cas avec convulsions et 7 cas avec coma. Les concentrations plasmatiques peuvent augmenter dans les 10 premières heures et sont thérapeutiques à moins de 0,3 mg/l pour des sujets non accoutumés. Les résultats des dosages effectués, chez intoxiqués à priori non accoutumés sont les suivants :

Symptomatologie	Tramadol plasmatique (mg/l)
Vomissements, somnolence, dépression respiratoire	0,2 - 0,3- 0,4 - 0,5 (n=3) - 0,6 (n=2) - 0,9 - 0,7 (n=4) - 0,9 - 1,1 (n=2)
Coma	0,9 -1- 1,7 - 1,9 - 2,1- 3,4 - 4,3
Convulsions	3,4 - 3,5 - 5 - 7 - 8 - 15 - 24
Décès	1 - 4 (n=2) - 7 - 16,3

Des consommateurs réguliers ayant des concentrations plasmatiques de tramadol de 2,2 et 2,5 mg/l sont restées asymptomatiques et une concentration de 4,3 mg/l a été associée à une discrète somnolence.

## Conclusion :

Cette série importante montre la gravité potentielle de l'intoxication au tramadol avec 17% d'intoxications modérées ou sévères nécessitant des soins de réanimation et 2% de décès, tous pré hospitaliers, confirmant les données publiées (1,2). Il existe des toxicomanies au tramadol pouvant se compliquer de convulsions. L'analyse toxicologique est essentielle pour le diagnostic et le pronostic, et l'interprétation des analyses doit tenir compte de la tolérance chez les consommateurs réguliers.

1- Musshoff F. *et al.* Fatality due to ingestion of tramadol alone. *Forensic Sci Int.* 2001, 116:197-9.

2- Michaud K. *et al.* Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int.* 1999, 105:185-9.

## INTOXICATION PAR BENZODIAZEPINES CHEZ DEUX ENFANTS : EVALUATION DE L'ENTERODIALYSE PAR CHARBON ACTIVE.

P. Harry<sup>1</sup>, A. Turcant<sup>2</sup>, A. Hoppe<sup>3</sup>, Le Rolle T<sup>3</sup>, A. Cailleux<sup>2</sup>.

1- Centre Antipoison, 2- Service Pharmacologie-Toxicologie, 3- Pôle enfant, CHU ANGERS

Nous rapportons deux intoxications graves par benzodiazépines de demi-vie longue d'un nouveau-né et d'un enfant de 32 mois traités par entéro dialyse.

**Observation n°1** : une femme, consommatrice régulière d'anxiolytiques, ingère, à 38 semaines d'aménorrhée, une dose massive de clorzépatate dipotassique (TRANXENE®). Elle accouche 53 h plus tard d'un nouveau-né en apnée (Apgar 4), immédiatement intubé et ventilé. Les concentrations plasmatiques maternelle et fœtale de nordiazé pam sont respectivement de 27 et 26 mg/L à la naissance. L'élimination lente chez l'enfant conduit à effectuer une entéro dialyse à J6 à la dose de 1g/kg toutes les 6h pendant 5 jours. L'enfant est extubé le 12<sup>e</sup> jour et présente une évolution ultérieure favorable sans syndrome de sevrage.

**Observation n° 2** : une fillette de 32 mois (15 kg) est hospitalisée pour intoxication accidentelle par oxazé pam (SERESTA®). A l'admission (H15), le score de Glasgow est 11/15 avec des pauses respiratoires, la concentration plasmatique d'oxazé pam est de 45 mg/L. Un traitement par flumazé nil à 0,1 mg/kg puis 0,1 mg/h est initié et du charbon activé (1g/kg toutes les 6h) est prescrit 7h plus tard. Ces 2 traitements sont arrêtés au bout de 34h. La relative bonne tolérance clinique initiale d'une intoxication extrêmement importante fait suspecter une exposition chronique confirmée par l'analyse segmentaire des cheveux. L'évolution est simple et un suivi social est institué.

**Matériel et méthode** : l'analyse toxicologique est effectuée par chromatographie en phase liquide couplée soit à un détecteur UV à barrette de diodes soit à un spectromètre de masse en tandem.

**Résultats** : Avant charbon, la demi-vie du nordiazé pam est de 168h pour le nouveau-né et celle de l'oxazé pam de 20h pour l'enfant. Sous l'effet de l'entéro dialyse, celles-ci sont réduites respectivement à 42h et 6h. Ainsi, l'entéro dialyse a réduit la durée estimée de la ventilation de 15 jours dans le 1<sup>er</sup> cas et la durée de perfusion de flumazé nil d'au moins 34h dans le 2<sup>nd</sup> cas.

**Discussion** : Sous réserve d'une surveillance attentive du transit digestif, d'une protection des voies aériennes par intubation ou d'une perfusion de flumazé nil, l'entéro dialyse a été bien supportée et a contribué à réduire de façon importante la durée de la prise en charge (1). Une seule observation d'entéro dialyse du diazé pam par charbon chez l'adulte insuffisant hépatique a été rapportée avec une réduction de la demi-vie de 195 à 18h (2). Cette thérapeutique, recommandée pour certaines intoxications médicamenteuses (quinine, disopyramide, carbamazé pine, théophylline, dapsone, phenobarbital...), peut donc être conseillée pour des intoxications par benzodiazépines de demi-vie longue dans certaines situations telles que celles présentées.

*Réf. 1 : Archives de pédiatrie 2004 ; 11 : 819-21.*

*Réf. 2 : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1986 ; 24 : 329-37.*