

Bruno MÉGARBANE - Frédéric BAUD

Utilisation des antidotes lors des catastrophes chimiques :



Un accident chimique paraissait, voici quelques années encore, comme peu probable, et sa survenue préoccupait peu les autorités, malgré les possibles graves conséquences sur la population exposée.



Bruno MÉGARBANE

LES ACCIDENTS CHIMIQUES EN MILIEU CIVIL

Depuis une série de catastrophes qui remontent notamment à Seveso (*dioxine*)^[1], en passant par Bophal (*isocyanate de méthyl*)^[2] et par AZF à Toulouse (*nitrate d'ammonium*), et depuis l'inquiétude née des attentats du 11 septembre 2002, il existe une prise de conscience nationale du risque chimique. Une exposition à un toxique chimique peut résulter d'accidents environnementaux, d'actes de terrorisme ou tout simplement

d'incendies domestiques. Les accidents environnementaux chimiques sont liés non seulement à des installations fixes (77% des cas) mais aussi au transport de matériaux dangereux (23%)^[3]. Dans la majorité des accidents, un seul produit est libéré de façon prédominante, même si de multiples substances toxiques peuvent secondairement être émises ou formées. Néanmoins, le monoxyde de carbone (CO) reste la principale

cause de mort toxique domestique, certes sans catastrophe mais avec une régularité inquiétante. L'originalité de l'accident chimique en milieu civil se caractérise par la diversité des voies de contamination. Si l'air, contaminé par des gaz et produits apparentés (*fines gouttelettes, produits à forte tension de vapeur*) est la voie de contamination la plus redoutée, il ne faut pas sous-estimer les risques potentiels de contamination de l'eau et des aliments (*huiles ou vins frelatés*), à l'origine d'accidents subaigus, avec une augmentation progressive du nombre de victimes.

L'accident chimique est souvent associé à une situation de catastrophe. Comme à Tokyo, à la suite d'une explosion au gaz sarin perpétré par la secte Aoun, les personnes réellement intoxiquées représentent en fait une faible proportion des sujets exposés qui peuvent affluer vers les établissements de santé de proximité^[4]. Le médecin urgentiste joue un rôle essentiel dans la prise en charge des victimes d'accident chimique. Sur le site de l'accident, il participe à l'identification du toxique à partir du recueil des symptômes et signes présentés par les premières victimes recensées ainsi qu'à la décision des modalités optimales de traitement. Il doit ainsi savoir s'il existe un antidote et comment l'uti-

liser. Il organise le triage des patients, la protection des secouristes, la décontamination des personnes exposés et le maintien des fonctions vitales des blessés les plus graves. Le rôle du médecin généraliste sensibilisé au risque chimique, est également essentiel au cours des accidents subaiguës pour mettre en alerte les autorités sanitaires devant la répétition du nombre de cas suspects d'intoxication sur une période courte de temps.

LES ANTIDOTES

En toxicologie aiguë, il est d'usage de diviser les traitements en *symptomatique, évacuateur, épurateur* et *antidotique*^[5].

Les traitements symptomatiques corrigent les défaillances vitales mais sont sans effet sur la durée de l'intoxication. Un traitement symptomatique bien conduit est souvent suffisant pour assurer l'évolution favorable de nombreuses intoxications. Les traitements évacuateurs diminuent l'ab-

sorption des toxiques, les traitements épurateurs en augmentent l'élimination. Ces traitements diminuent la gravité potentielle d'une intoxication mais sont sans effet sur sa gravité présente. L'antidote est, quant à lui, un médicament à un dispositif médical dont l'action spécifique a pu être établie chez l'animal et chez l'homme, capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs ou de cibles spécifiques et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel du sujet intoxiqué. Un antidote a un effet thérapeutique spécifique. Son utilisation ne se conçoit donc que dans un cadre sémiologique évocateur de l'intoxication concernée. En fonction de leur mécanisme d'action, les antidotes peuvent être classés en huit catégories qui couvrent les aspects toxicodynamiques et toxicocinétiques des intoxications (*tableau 1*). Les antidotes à visée toxicocinétique peuvent modifier la cinétique d'un toxique de diverses manières : diminuer sa biodisponibilité, le redistribuer loin de ses cibles cellulaires, promouvoir son élimination sous forme inchangée, ralentir son métabolisme activateur ou accélérer son métabolisme inactivateur. Les antidotes toxicodynamiques peuvent moduler l'action d'un toxique de trois façons : le déplacer de ses

« le médecin urgentiste joue un rôle essentiel dans la prise en charge des victimes d'accident chimique »

Mots clés

Antidote, accident chimique, intoxication, organophosphoré, cyanure.

Antidote, chemical hazard, cyanide, organophosphate, poisoning.

Résumés

Le risque chimique est désormais omniprésent dans notre société. La prise en charge en situation de catastrophe, de patients victimes d'un accident chimique, nécessite d'identifier le syndrome toxique, de trier les victimes et de recourir, le cas échéant, à une décontamination ou à l'administration d'antidotes. La connaissance des antidotes pour les toxiques chimiques les plus courants est un préalable indispensable pour les médecins urgentistes en charge des victimes sur le terrain. Dans cet article, nous présentons successivement les antidotes des intoxications par organophosphorés, monoxyde de carbone, cyanure, agents méthémoglobinisants, acide fluorhydrique et métaux.

Classification des antidotes et chélateurs en fonction de leurs modalités d'action

- Traitements toxicocinétiques
 - 1 - Diminution de la biodisponibilité du toxique.
 - 2 - Redistribution cellulaire du toxique dans l'organisme
 - 3 - Promotion de l'élimination du toxique sous forme inchangée
 - 4 - Ralentissement d'un métabolisme activateur
 - 5 - Accélération d'un métabolisme inactivateur
- Traitements toxicodynamiques
 - 6- Déplacement du toxique de son récepteur
 - 7- Court-circuit de la liaison toxique-récepteur
 - 8- Correction des effets périphériques du toxique

Tableau I.



récepteurs, court-circuiter sa liaison avec ses récepteurs ou corriger ses effets périphériques.

En urgence, l'utilisation des antidotes pose 4 problèmes essentiels pour permettre une prise en charge optimale des victimes d'un accident chimique. Tout d'abord, le médecin en charge doit savoir reconnaître le syndrome toxique dont souffrent les victimes, plus que le toxique en cause lui-même. Il doit ensuite être capable de trier les sujets exposés au toxique chimique et d'identifier les patients qui relèvent d'un traitement antidotique. Il faut pouvoir alors disposer de l'antidote répondant au syndrome toxique identifié et savoir le manier en pratique. Au cours de cet article, nous allons envisager les principaux antidotes utiles en cas de catastrophe chimique, en présentant leur mécanisme d'action et leurs modalités d'administration. Nous nous limiterons aux toxiques chimiques les plus redoutables et les plus fréquents.

INTOXICATION PAR LES ORGANOPHOSPHORÉS :

Cette intoxication peut résulter de l'inhalation, l'ingestion ou l'exposition cutanée à des insecticides ou à des gaz de combat ^[6]. En cas d'accident chimique, le contact cutané est la voie d'exposition principale. L'absorption dépend de la durée de contact, de la présence de solvants, de la perméabilité des vêtements et de l'hygiène personnelle. Le caractère liposoluble du composé, la fine granulométrie des poudres et les lésions cutanées préexistantes déterminent la pénétration cutanée. L'inhalation est possible, en cas de défaut de système de ventilation et l'ingestion, en cas de non lavage des mains ou de contamination des vêtements. Les organophosphorés inhibent les acétylcholinestérases sanguines, cérébrales et tissulaires, entraînant une accumulation d'acétylcholine dans les terminaisons du système nerveux autonome et musculaire. Les effets rémanents des anticholinestérases sont dus à une liaison irréversible de carbénylation des acétylcholinestérases, réaction dite de vieillissement, par des résidus alkyl-phosphates, alkyl-thiophosphates, alkyl-pyrophosphates ou phosphoramides.

Le tableau clinique est variable selon le type d'organophosphoré en cause ^[7]. Il comporte une phase précoce avec des effets muscariniques (*myosis, sialorrhée, bradycardie, hypersécrétion bronchique, bronchospasme, hypotension, douleurs abdominales et défécation*). Un syndrome intermédiaire peut s'installer après régression apparente du syn-

drome cholinergique à partir du 3^e jour. Il peut apparaître alors des effets nicotiniens, comprenant des fasciculations musculaires, des crampes, des mouvements involontaires et des paralysies (*membres, fléchisseurs du cou, nerfs crâniens*). En cas d'intoxication grave, ces signes peuvent être présents d'emblée. L'atteinte centrale est souvent précoce et associe une confusion, une ataxie, un coma convulsif et une dépression cardio-respiratoire. L'insuffisance respiratoire aiguë induite par les organophosphorés est multifactorielle : bronchospasme, hypersécrétion bronchique, paralysie diaphragmatique, pneumopathie inhalation due au solvant et troubles respiratoires du coma.

L'atropine est l'antidote de choix pour la phase muscarinique ^[8]. Il faut recourir chez l'adulte à une injection de 2 mg (1 à 4 mg) par voie intraveineuse toutes les 5 à 10 minutes jusqu'au tarissement des sécrétions bronchiques. L'atropine doit alors être maintenue pendant 24 h ou plus, en bolus répétés ou perfusion de 0,02 à 0,08 mg/kg/h. Il faut lui associer systématiquement des mesures de décontamination et de traitements symptomatiques (*intubation trachéale, aspirations bronchiques et traitement des convulsions par diazépam*). Les oximes, telles que la pralidoxime (*Contrathion®*) et l'obidoxime peuvent lever l'inhibition enzymatique, tant que l'acétylcholinestérase est sous sa forme non vieillie. De plus, ils peuvent ralentir l'évolution vers une inhibition complète et donc réduire l'intensité des manifestations tardives. En phase aiguë, la pralidoxime est utile pour le parathion, le méthylparathion le diazinon, l'EPN, le TEPP, le Birdrin, le dichlorvos et le mévinphos. Par contre, elle semble bien moins efficace avec le malathion et le méthyldebeton. Le schéma posologique recommandé est variable en fonction des pays. En France, on a recours à une dose de charge de 200 à 400 mg en 30 minutes, renouvelée 1 à 2 h après en cas de persistance de paresthésies, puis à une administration de cette dose toutes les 4 à 6 h. Aux USA, la dose de charge est de 1 à 2 g IV en 30 minutes, suivi d'une perfusion continue de 0,5 g/h. Les militaires disposent de seringues auto-injectables à trois compartiments (2 mg d'atropine, 350 mg de méthylsulfate de pralidoxime, et 7,5 mg de diazépam). La pyridostigmine, administrée de façon préventive, améliore la survie en cas d'intoxication par un gaz neurotoxique. Elle inhibe de façon transitoire les cholinestérases et protège de l'action ultérieure de l'organophosphoré. Un comprimé de 30 mg de pyridostigmine peut être utile toutes les 8 heures en cas d'alerte.

INTOXICATION PAR LE MONOXYDE DE CARBONE :

L'intoxication au CO est la plus fréquente des intoxications domestiques fatales, avec 10 000 cas par an dont 500 mortels en France. Cette intoxication peut être secondaire à l'inhalation de fumées d'incendie ou au dysfonctionnement de chauffages, de chaudières à gaz, de brasero... A côté des troubles cardiovasculaires, de nombreuses complications neurologiques sont possibles : coma, déficits neurologiques, vertiges, troubles visuels, syndrome confusionnel et hallucinations. Un syndrome dit

Résumés (suite)

Nowadays, the chemical risk is omnipresent in our society. Management of chemical hazards needs to identify the toxic syndrome, to perform a triage of the victims and, if required, to decontaminate and administer the appropriate antidote. Each physician in charge of hazmat victims should be aware of how to administer antidotes to treat the usual chemical toxicants. In this article, we will successively discuss the place of various antidotes in organophosphate, carbon monoxide, cyanide, methemoglobin-forming agents, fluorhydric acid, and metal poisonings.

post-intervalle peut apparaître, dans 1 à 4% des cas, jusqu'à un mois après l'exposition aiguë. Il comporte une atteinte des fonctions supérieures, avec un risque de mutisme akinétique, de cécité corticale, de manifestations pyramidales ou extrapyramidales. Il correspond à l'atteinte préférentielle de la substance blanche, des cornes d'Amon et/ou du globus pallidum (*hippocampe*) et serait lié à une perte neuronale cholinergique.

En cas de catastrophe, les indications thérapeutiques sont facilement établies [9]. Le problème réside alors dans la disponibilité de l'oxygène. Toutes les victimes doivent recevoir au moins de l'oxygène isobare et à fort débit, par exemple 15 l/min pendant 6 heures. L'oxygénothérapie hyperbare est nécessaire en cas de coma ou de perte de connaissance initiale liée au CO ainsi que chez les femmes enceintes et les enfants intoxiqués. Il est donc nécessaire d'effectuer un triage des patients pour mieux les orienter, si besoin, à partir du site de l'accident vers un caisson hyperbare.

INTOXICATION PAR LE CYANURE :

Le cyanure est un poison cellulaire, qui se lie à l'atome de fer à l'état ferrique de nombreuses enzymes, comme le cytochrome aa3, entraînant alors **une inhibition de la cytochrome c oxydase et un blocage de la phosphorylation oxydative mitochondriale**. L'intoxication au cyanure peut résulter d'une exposition à différents produits, dont le gaz HCN, les sels de cyanure et les composés cyanogènes. Les circonstances d'exposition sont variées (*accident industriel, guerre ou terrorisme chimique*) mais en France, la circonstance principale résulte de l'inhalation de fumées au cours des incendies domestiques. L'intoxication par le cyanure peut conduire, dans un délai rapide, à un arrêt cardiaque. La difficulté de la prise en charge résulte donc de la nécessité d'administrer en urgence un antidote efficace avant la possibilité d'obtenir un diagnostic de certitude. Le tableau clinique associe de façon variable, un coma, des convulsions, une mydriase, une polypnée, une bradypnée ou une apnée, un collapsus ou un arrêt cardio-respiratoire. Une odeur amande de l'haleine a été décrite par certains auteurs. Au cours d'un incendie, le collapsus circulatoire ou l'arrêt cardiaque sont consécutifs à l'exposition aux gaz asphyxiants, impliquant rarement uniquement le monoxyde de carbone, sauf exposition massive. L'association d'une hypotension artérielle et d'un trouble neurologique doit faire évoquer une co-intoxication par le cyanure.

La difficulté de la prise en charge résulte donc de la nécessité d'administrer en urgence un antidote efficace avant la possibilité d'obtenir un diagnostic de certitude. Le tableau clinique associe de façon variable, un coma, des convulsions, une mydriase, une polypnée, une bradypnée ou une apnée, un collapsus ou un arrêt cardio-respiratoire. Une odeur amande de l'haleine a été décrite par certains auteurs. Au cours d'un incendie, le collapsus circulatoire ou l'arrêt cardiaque sont consécutifs à l'exposition aux gaz asphyxiants, impliquant rarement uniquement le monoxyde de carbone, sauf exposition massive. L'association d'une hypotension artérielle et d'un trouble neurologique doit faire évoquer une co-intoxication par le cyanure.

À la découverte d'une victime d'incendie, les critères cliniques suivants font suspecter une intoxication cyanhydrique :

- 1)- Un arrêt cardio-respiratoire initial. Environ 75% des ces patients ont une concentration sanguine en cyanure $\geq 40 \mu\text{mol/l}$.
- 2)- Un coma avec arrêt respiratoire. Le monoxyde de carbone ne modifie pas les paramètres vitaux, alors que le cyanure est une cause d'apnée brutale.

Les différents antidotes de l'intoxication cyanhydrique		
Antidotes	Avantages	Inconvénients
Thiosulfate de sodium	Efficacité Sécurité d'utilisation	Action avec délai
Agents méthémoglobinisants	Activité puissante	Réduction de la délivrance tissulaire d'oxygène Vasodilatation brutale
EDTA dicobaltique	Activité puissante Action immédiate Efficacité même si administration tardive	Nombreux effets secondaires
Hydroxocobalamine	Action immédiate Sécurité d'utilisation	Puissance plus réduite

Tableau 2.

3)- Une perte de connaissance initiale en présence d'une dyspnée importante. Même si une cause respiratoire est possible avec un encombrement ou une inhalation pulmonaire, la dyspnée peut résulter de l'acidose lactique due à une intoxication cyanhydrique associée. L'acidose liée à une intoxication oxycarbonée isolée est rarement aussi sévère.

Dans des conditions d'exposition au cyanure, une concentration plasmatique de lactates $> 8 \text{ mmol/l}$ est un indicateur fiable, suffisamment sensible et spécifique, d'une intoxication par le cyanure [10]. L'analyse toxicologique ultérieure permet d'affirmer le diagnostic : une concentration de cyanure dans le sang total $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ est toxique et une concentration $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ létale. Au cours d'un incendie, l'interprétation de la lactacidémie doit néanmoins tenir compte d'autres facteurs intercurrents, comme des brûlures étendues, une hypoxie, une hypotension, un traumatisme associé, la présence d'autres toxiques (*éthanol*) ou l'utilisation de médicaments adrénergiques...

De nombreux antidotes sont disponibles pour traiter une intoxication cyanhydrique [11]. Bien que leur mécanisme d'action soit bien connu, il n'a pas été possible à ce jour d'évaluer leur efficacité, ni de les comparer. Selon les pays, il existe d'importantes différences dans le choix des molécules (tableau 2). Les agents méthémoglobinisants (*nitrites, 4-diméthylaminophénol*), préférentiellement utilisés aux USA, sont efficaces mais la méthémoglobinémie induite doit atteindre 20-30% pour qu'ils soient actifs. Ces molécules sont donc totalement déconseillées en cas d'exposition aux fumées d'incendie, puisqu'elles diminuent proportionnellement la capacité de transport d'oxygène, et provoquent une vasodilatation parfois brutale. L'EDTA dicobaltique, utilisé en Grande Bretagne, est très efficace, mais sa mauvaise tolérance hémodynamique est un facteur limitant. Il peut par contre être intéressant au cours des accidents chimiques, comme sur une plate-forme industrielle, en raison de son utilisation par injection intraveineuse directe et de sa très grande efficacité. Le thiosulfate de sodium est efficace et bien toléré, mais son action est trop lente par rapport au mode suraigu d'intoxication. Il

« nécessité d'administrer en urgence un antidote efficace »





Usine AZF. - Photo B. Joly/SAMU 31.

Bibliographie

1. - Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC. - Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. - Am J Epidemiol 2001; 153: 1031-44.
2. - Sharma DC. Bhopal: 20 years on. Lancet 2005; 365: 111-2.
3. - McCunney RJ. Emergency response to environmental toxic incidents: the role of the occupational physician. Occup Med 1996; 46: 397-401.
4. - Okumura T, Hisaoka T, Yamada A, Naito T, Isonuma H, Okumura S, Miura K, Sakurada M, Maekawa H, Ishimatsu S, Takasu N, Suzuki K. The Tokyo subway sarin attack-lessons learned. - Toxicol Appl Pharmacol 2005; 207: 471-6.
5. - Baud FJ, Borron SW, Bismuth C. - Modifying toxicokinetics with antidotes. - Toxicol Lett 1995; 82-83: 785-93.
6. - Bajgar J. - Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment. - Adv Clin Chem 2004; 38: 151-216.
7. - Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, von Meyer L, Juszczak E, Hittarage A, Azhar S, Dissanayake W, Sheriff MH, Szinicz L, Dawson AH, Buckley NA. - Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. - Lancet 2005; 366: 1452-9.
8. - Eddleston M, Dawson A, Karaliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Buckley NA. - Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. - Crit Care 2004; 8 :R391-7.

ne trouve donc sa place que pour les intoxications par les produits cyanogènes libérant le cyanure secondairement après métabolisme hépatique. L'hydroxocobalamine possède une tolérance remarquable permettant ainsi son utilisation en première intention sur les lieux du sinistre. En cas de feu, l'indication est portée devant la présence de suies dans les voies aériennes supérieures et de troubles neurologiques et l'un des 3 signes suivants : 1)- collapsus ou arrêt cardiovasculaire, 2)- apnée ou bradypnée et 3)- lactacidémie ≥ 10 mmol/l à l'admission à l'hôpital. La dose initiale est de 5 g en perfusion par voie intraveineuse. Chez les patients comateux ou en collapsus cardio-vasculaire, une dose supplémentaire de 5 g est perfusée en 2-4 h. Le seul effet secondaire est la coloration rouge des urines. L'efficacité thérapeutique se juge sur l'amélioration de l'état hémodynamique avec sevrage des catécholamines et correction de l'acidose lactique. Un diagnostic rétrospectif de l'intoxication cyanhydrique est obtenu par le dosage urinaire de la cyanocobalamine, dérivé stable formé par l'hydroxocobalamine et le cyanure. Au cours des intoxications par un produit cyanogène, la poursuite du traitement antidotique après la dose de charge initiale est guidée par la surveillance de la lactacidémie. Une lactacidémie ≥ 7 mmol/l, synonyme d'une concentration toxique en cyanure, impose la poursuite des antidotes. Il existe dans ces cas, une place à l'association d'hydroxocobalamine et de thiosulfate de sodium.

INTOXICATION PAR LES AGENTS MÉTHÉMOGLOBINISANTS :

La méthémoglobine est une hémoglobine dans laquelle le fer est à l'état ferrique (Fe^{3+}) impropre au transport de l'oxygène. Elle est produite en cas d'exposition à certains agents chimiques ou composés organiques, tels les nitrates, les nitrites, les chlorates, l'aniline, le nitrobenzène ou le nitrotoluène. La cyanose, ou couleur gris-ardoisée de la peau est le maître symptôme, en l'absence de toute autre cause de défaillance cardiaque ou pulmonaire. Les autres manifestations cliniques sont fonction du taux de méthémoglobine (tableau 3).

Le sang est de teinte « brun chocolat », avec une désaturation artérielle (SaO_2 abaissée) non corrigée par l'élévation de la FiO_2 et une PaO_2 normale. L'antidote est le bleu de méthylène ^[12]. Il active pour réduire la méthémoglobine, des systèmes enzymatiques à base de NADPH, la NADH-cytochrome-b5-réductase et dans une moindre mesure, la NADPH-méthémoglobine-réductase. L'action du bleu de méthylène nécessite l'intégrité du globule rouge et la présence de Glucose-6-Phosphate déshydrogénase (G6PD). Il est indiqué en cas de méthémoglobinémie $>30\%$. La posologie est de 1-2 mg/kg IV (50 à 100 mg pour un adulte) en perfusion de 15 minutes. La cyanose doit s'atténuer dans l'heure qui suit l'injection. Si cela est insuffisant, il faut alors en ré-administrer une dose, sans pour autant dépasser 7 mg/kg. Les effets secondaires sont la coloration bleu-verte des urines et le risque, en cas d'administration trop rapide, de douleur thoracique, d'anxiété, de dyspnée et de poussée hypertensive. Les contre-indications sont l'insuffisance rénale sévère et le déficit en G6PD. Une exsanguino-transfusion ne doit être envisagée que pour une intoxication massive, en cas de pronostic vital engagé ou d'hémolyse intravasculaire associée.

INTOXICATION PAR L'ACIDE FLUORHYDRIQUE :

L'acide fluorhydrique (HF) est un acide faible non dissocié au pH physiologique. Il produit 1000 fois moins d' H^+ qu'une solution équimolaire d'HCl. Dans les tissus, il agit comme un chélateur du calcium (F_2Ca) et du magnésium (F_2Mg), entraînant une augmentation de la perméabilité membranaire au K^+ , une dépolarisation neuronale et des douleurs intenses. Il est absorbé à travers la peau (exposition cutanée) et les muqueuses (ingestion ou inhalation). Les risques dépendant de la concentration de l'acide et de l'étendue de la surface cutanée exposée. Le maître symptôme d'une exposition cutanée est une douleur intense ^[13]. Pour les solutions concentrées ($> 50\%$), les douleurs sont d'apparition immédiate ou en

« l'acide fluorhydrique est absorbé par la peau »

Tableau 3.

Manifestations cliniques dues à une exposition à un agent méthémoglobinisant	
Taux de Méthémoglobine	Symptômes
0-15%	Aucun
15-20%	Cyanose Sang «chocolat»
20-45%	Dyspnée, Asthénie, Vertiges, Céphalées, Syncopes
45-70 %	Coma, Convulsions, Troubles du rythme, Collapsus
>70 %	Décès

moins d'une heure, accompagnées de phlyctènes, d'érythèmes blanchis ou d'escarres. Les atteintes articulaires et osseuses sont possibles. A l'inverse, en cas de solution diluée (<20%), les brûlures sont d'apparition retardée (de 2 à 24h). C'est pourquoi de nombreuses brûlures sont méconnues. Lors d'ingestion, l'acide fluorhydrique est à l'origine de lésions caustiques oesophagiennes et d'une hypocalcémie profonde qui doit être suspectée devant l'apparition de convulsions, d'un collapsus cardiovasculaire ou d'un allongement de l'espace QT. Des décès ont été rapportés pour des expositions cutanées à partir de 2,5% de la surface cutanée, pour des inhalations et surtout pour des ingestions (mortalité de 10%).

Toute exposition cutanée doit bénéficier d'un déshabillage complet du patient, d'un lavage à grande eau de la surface exposée, puis d'un trempage dans une solution froide 25 % de Mg SO4. L'application de solutions de calcium à l'aide de pansements régulièrement imbibés ou de gel de calcium (3,5 g de gluconate de Ca++ pour 140 g de gel) est indispensable. L'efficacité du traitement est jugée sur la disparition des douleurs. En cas de persistance, il faut recourir à la perfusion intra-artérielle du membre brûlé, par 10 ml de gluconate de calcium à 10% administré dans 40 ml de sérum physiologique sur 4 h. Au cours des intoxications massives, une recharge calcique par voie veineuse avec peut se révéler nécessaire. La pyridoxine à 25 mg/kg en IV corrige les convulsions.

INTOXICATION PAR LES MÉTAUX :

Le tableau clinique des intoxications par les métaux lourds associe à des degrés différents, une symptomatologie digestive, neurologique ou rénale. Les intoxications aiguës sont à l'origine de troubles chroniques et certaines intoxications chroniques, de manifestations aiguës. Les sources d'intoxication accidentelle sont nombreuses : industries, eau de boisson contaminées, aliments en provenance de zones contaminées, poussière en zone d'activité industrielle ... Le plomb est responsable de céphalées, de troubles visuels, d'anomalies du comportement et d'agitation. Chez l'enfant, le tableau typique est celui d'une hypertension intracrânienne, pouvant conduire au coma convulsif. L'atteinte rénale tubulaire, en cas d'exposition importante, peut donner une insuffisance rénale. L'arsenic est responsable d'une neuropathie périphérique sensitivo-motrice douloureuse, d'une asthénie, de céphalées, des troubles mnésiques, d'une cardiomyopathie, avec troubles du rythme et de conduction, d'une acrocyanose, d'une thrombangéite oblitérante des orteils, voire d'une cirrhose. L'intoxication mercurielle est secondaire à l'inhalation accidentelle de vapeurs. Les dérivés organiques, tel le diméthylmercure, sont responsables d'épidémies dans certains pays (poissons contaminés au Japon ou grains contaminés en Irak). De nombreux troubles peuvent apparaître, avec des troubles de l'équilibre, une encéphalopathie cérébelleuse, une détérioration intellectuelle, une surdité et une cécité corticale.

Le traitement spécifique des intoxications par les métaux est basé sur la chélation (tableau 4) [14]. Le

Chélateurs utilisés en toxicologie humaine	
Antidotes	Toxiques
Calcitrétracémate disodique ou EDTA Na2Ca	Plomb
Acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA)	Radio-éléments inhalés dont le Plutonium
Dimercaptopropanol (BAL)	Arsenic, sels de Mercure, Plomb
Dimercaptopropane sulfonate (DMPS)	Arsenic, Plomb, Mercure (inorganique et organique)
Acide dimercaptosuccinique	Plomb, Mercure organique, Arsenic
Desferrioxamine	Fer, aluminium

Tableau 4 .

chélateur permet d'incorporer le métal dans son hétérocycle, aboutissant à un composé stable et atoxique, dont les propriétés sont différentes de l'ion métallique. Il a pour but de faciliter l'élimination du métal qu'il lie avec une forte affinité. Le traitement chélateur des personnes exposées doit commencer le plus tôt possible. Nul besoin de dosage sanguin du métal pour commencer le traitement. Celui-ci ne se justifie néanmoins que si la diurèse est conservée. L'acide dimercaptosuccinique (10 mg/kg toutes les 8 heures) est un chélateur efficace, bien toléré et administré par voie orale. En cas de troubles digestifs, on peut recourir au dimercaprol (BAL), administré par voie IM à la dose de 3 à 5 mg/kg toutes les 4 heures pendant 48 heures puis toutes les 6 heures pendant 1 semaine. Il a l'inconvénient de nécessiter des injections IM douloureuses. D'autres effets secondaires sont observés, comme une augmentation de la pression artérielle, des troubles digestifs, des céphalées, une sensation de brûlure ou de constriction du thorax ou des mains, une hypersudation, une hypersécrétion lacrymale et une sialorrhée. L'EDTA disodique est peu utilisé en raison du risque d'hypocalcémie sévère. L'administration IV doit être lente en 2 heures, pour éviter tout risque de tétanie hypocalcémique, de convulsions ou d'arythmie cardiaque. D'autres effets secondaires ont été rapportés, comme des myalgies, une intolérance digestive, des céphalées, une réaction fébrile ou des mictions impérieuses.



CONCLUSION

Les antidotes ont une place essentielle dans la prise en charge des victimes intoxiquées à la suite d'un accident chimique. La décision d'administration des antidotes se fonde sur l'orientation diagnostique basée sur l'anamnèse et les toxidromes. Elle peut être urgente, permettant d'améliorer, en association aux mesures symptomatiques, le pronostic de l'intoxication. C'est pourquoi l'utilisation des antidotes doit faire l'objet d'une formation de l'ensemble des médecins et tout particulièrement d'une préparation spécifique des personnels de soins devant intervenir sur les lieux d'un accident chimique. ■

Bibliographie (suite)

- 9. - Buckley NA, Isbister GK, Stokes B, Juurlink DN. - Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning : a systematic review and critical analysis of the evidence. - Toxicol Rev 2005; 24: 75-92.
- 10. - Baud FJ, Borron SW, Megarbane B, Trout H, Lapostolle F, Vicaut E, Debray M, Bismuth C. - Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. - Crit Care Med 2002; 30: 2044-50.
- 11. - Megarbane B, Delahaye A, Goldgran-Toledano D, Baud FJ. - Antidotal treatment of cyanide poisoning. - J Chin Med Assoc 2003; 66: 193-203.
- 12. - Bradberry SM. - Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. - Toxicol Rev 2003; 22: 13-27.
- 13. - Caravati EM. - Acute hydrofluoric acid exposure. - Am J Emerg Med 1988; 6:143-50.
- 14. - Andersen O. - Chemical and biological considerations in the treatment of metal intoxications by chelating agents. - Mini Rev Med Chem 2004 Jan;4: 11-21.

Bruno MÉGARBANE, Frédéric BAUD
 Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière
 2 Rue Ambroise Paré, 75010, Paris
 Courriel : bruno-megarbane@wanadoo.fr

Cet article a été soumis au comité de lecture d'Urgence Pratique et validé.