

Stéphanie LEBERGUE - Arnaud MALBRANQUE - Arnaud DEVILLARD - Michel VAN RECHEM - Francis GROSSENBACHER

# Proposition de prise en charge des intoxications à la chloroquine chez l'enfant

## *A propos de deux cas.*

L'intoxication à la chloroquine est un évènement d'une extrême gravité du fait des troubles cardiovasculaires précoces et potentiellement mortels qu'elle entraîne. Alors que chez l'adulte il s'agit plutôt d'un mode d'autolyse, cette intoxication est le plus souvent de nature accidentelle chez l'enfant. Peu fréquente dans nos pays, elle est très répandue en Afrique où elle représente la deuxième cause d'empoisonnement derrière le pétrole. Cependant, bien que la mortalité pédiatrique soit très élevée (80%), la littérature ne fait état d'aucun protocole de prise en charge propre à l'enfant <sup>(6)</sup>.

Inspiré de deux cas récents et d'une enquête effectuée auprès de centres anti-poisons et de réanimateurs, nous avons établi un arbre décisionnel qui a pour particularité de prendre en compte, chez l'enfant, la difficulté à définir la dose supposée ingérée et propose, notamment dans cette situation, une démarche thérapeutique.

### RAPPELS SUR LA CHLOROQUINE

L' amino-4-quinoléine, commercialisée en France sous le nom de Nivaquine®, se présente sous forme de comprimés à 100 mg, de sirop et d'ampoules injectables. Elle est utilisée en prophylaxie et dans le traitement du paludisme ainsi que dans les connectivites. A forte dose, elle se comporte comme un anti-arythmique de la classe Ia de Vaughan-Williams et présente un puissant effet stabilisant de membrane à l'origine de signes électrocardiographiques et hémodynamiques. La dose toxique chez l'enfant est de 25 mg/kg et la concentration plasmatique toxique de 2,5 mg/l <sup>(5)</sup>.

« *anti-arythmique de la classe Ia de Vaughan-Williams* »

mière heure suivant l'ingestion et persister pendant plusieurs jours. Dans l'ordre chronologique d'apparition on note un aplatissement de l'onde T responsable d'un allongement du QT, puis un élargissement des complexes QRS ; ces modifications sont rapidement évolutives. Un BAV I est fréquent, un bloc de plus haut degré s'accompagnera en règle générale d'un collapsus.

On peut enregistrer d'autres troubles du rythme tels qu'une tachycardie ventriculaire ou supra ventriculaire, une torsade de pointe, une fibrillation ventriculaire ou encore une bradycardie irrégulière à QRS très larges précédents l'asystolie.

Par blocage du flux calcique dans la fibre musculaire lisse vasculaire, cette intoxication est responsable d'une vasodilatation artérielle et donc d'une baisse de la pression artérielle avec bradycardie relative pouvant aller jusqu'au collapsus. Dans les formes les plus graves, peut apparaître une baisse du débit cardiaque réfractaire à toute thérapeutique (*effet inotrope négatif*).

La durée des troubles cardio-vasculaires graves est en général inférieure à 72 heures ; ils peuvent survenir de manière retardée jusqu'à la 48<sup>ème</sup> heure chez des patients traités.

**La symptomatologie respiratoire** se manifeste par une polypnée. Il existe une hypoxie normocapnie pouvant favoriser les troubles du rythme. Dans les intoxications sévères, on observe parfois des œdèmes pulmonaires à pression artérielle pulmonaire occluse basse ; il est très probable que la toxicité de la chloroquine soit responsable de ce syndrome de détresse respiratoire aiguë même si une participation cardiogénique ne peut être écartée.

**Les désordres métaboliques** : l'hypokaliémie est fréquente ; elle peut être très sévère (*jusqu'à 0,8 mmol/l*) ; sa profondeur est corrélée à la chloroquinémie. Son mécanisme est un transfert intracellulaire de potassium volontiers majoré par l'administration de catécholamines. Elle se normalise souvent en 24 heures, ce qui doit rendre prudent l'apport potassique.

Une élévation modérée et transitoire de la créatinine est fréquemment constatée en dehors de toute hypotension. L'ins



Stéphanie LEBERGUE

### LES SIGNES CLINIQUES DE L'INTOXICATION

Le tableau clinique initial est souvent faussement rassurant et l'arrêt cardio-circulatoire peut survenir de façon précoce et brutale <sup>(2) (4)</sup>.

**Les troubles digestifs** sont inconstants, transitoires et peuvent apparaître initialement ou à la phase d'état. Ils sont représentés par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et parfois de la diarrhée.

**Les signes neurosensoriels** sont précoces et leur présence est un précieux élément d'orientation diagnostique. L'atteinte de la 2<sup>ème</sup> paire crânienne est responsable de flou visuel, de diminution du champ visuel et même de cécité transitoire. L'atteinte de la 8<sup>ème</sup> paire crânienne se manifeste par des acouphènes, une hypoacousie et des vertiges. Les troubles de la conscience surviennent dans 10% des cas. La chloroquine peut également entraîner des convulsions.

**Les manifestations cardio-vasculaires** font toute la gravité de cette intoxication et peuvent être présentes dès la pre-

Indications du traitement spécifique	
<b>Intox. grave</b>	<b>DSI <math>\geq</math> 4 g et/ou PAS &lt; 100 et/ou QRS &gt; 0,10 s</b>
Remplissage	
Adrénaline	0,25 $\mu$ g/kg/min pour débiter et à adapter jusqu'à une PAS = 100 mmHg
Intubation en séquence rapide et ventilation assistée avec une Fi O <sub>2</sub> à 50%	
Diazépam	Dose de charge : 2 mg/kg en 30 minutes Dose d'entretien : 2 à 4 mg/kg/24 h
<b>Intox. intermédiaire</b>	<b>2 g <math>\leq</math> DSI &lt; 4 g et PAS <math>\geq</math> 100 et QRS <math>\leq</math> 0,10 s</b>
Pas de traitement spécifique	
Maintien en ventilation spontanée	
Adrénaline prête en cas d'aggravation	
<b>Intox. bénigne</b>	<b>DSI &lt; 2 g et PAS <math>\geq</math> 100 et QRS <math>\leq</math> 0,10 s</b>
Pas de traitement spécifique	

Tableau 1

tallation d'une insuffisance rénale oligo-anurique est de mauvais pronostic et expose secondairement à des accidents hyperkaliémiques.

Dans les intoxications graves, une hyperlactatémie à plus de 20 mmol/l n'est pas exceptionnelle.

### LE TRAITEMENT CHEZ L'ADULTE

#### LES INDICATIONS DU TRAITEMENT SPÉCIFIQUE :

L'analyse de critères simples : dose supposée ingérée (DSI), pression artérielle systolique (PAS) et durée des complexes QRS, permet de définir la gravité de l'intoxication. Le délai écoulé depuis l'ingestion est un élément supplémentaire à prendre en compte pour la mise en route du traitement spécifique ; en effet, si un patient est asymptomatique après la 6<sup>ème</sup> heure, cela remet en question la notion d'ingestion massive. Le tableau 1 résume ce qui est proposé chez l'adulte quand ces intoxications sont prises en charge avant la 6<sup>ème</sup> heure <sup>(2)</sup> :

#### LES AUTRES ÉLÉMENTS DU TRAITEMENT :

**Le lavage gastrique** est généralement peu productif car l'absorption de la chloroquine est rapide. Sa réalisation systématique est justifiée compte tenu du pronostic.

**Le charbon activé** est proposé même si son effet n'a jamais été clairement démontré <sup>(7)</sup>, la chloroquine étant une substance adsorbable,

**Le lactate ou bicarbonate de sodium molaire** en bolus de 250 ml améliore la conduction intra-ventriculaire en diminuant la durée des complexes QRS. Son efficacité n'étant pas constante dans les chocs réfractaires, l'utilisation d'agents inotropes ne doit pas être retardée <sup>(5) (7)</sup>.

### OBSERVATION : PAUL ET REMY, DEUX FRÈRES DE 2 ET 3 ANS...

#### PAUL, 27 MOIS :

Paul est amené aux Urgences de l'hôpital de Troyes vers 19h, sa mère l'a surpris quelques instants plus tôt en train de jouer avec une plaquette de Nivaquine® 100 mg sur laquelle il manque 6 comprimés. Elle suppose que Paul a avalé ces médicaments entre 17 h et 18 h 30. Face à cette suspicion d'intoxication à la chloroquine, l'enfant est pris en charge par une équipe du SAMU.

Son examen clinique et son hémodynamique sont strictement normaux. L'ECG s'inscrit en rythme régulier et sinusal, il n'y a pas de trouble de la repolarisation. Paul pesant 10 kg, il est à environ 2,5 fois la dose toxique si on suppose qu'il a avalé les 6 comprimés (DT = 25 mg/kg). L'urgentiste qui le prend en charge décide alors d'être maximaliste et d'appliquer le protocole « **intubation-diazépam-lavage gastrique** » (le lavage ramènera quelques fragments de comprimés).

Paul est ensuite transféré en hélicoptère en réanimation pédiatrique à l'Hôpital Américain de Reims. En l'absence de signes cliniques d'intoxication et devant une chloroquinémie inférieure au taux plasmatique toxique (240  $\mu$ g/l), l'enfant sera extubé le lendemain (chloroquinémie à 121  $\mu$ g/l) puis surveillé encore 24 h.

#### REMY, 3 ANS :

Après la prise en charge de Paul, la mère nous signale que les enfants étaient deux à jouer avec la plaquette de chloroquine : Paul jouait avec Remy, son grand frère de 3 ans ; celui-ci est alors ramené en véhicule médicalisé sur l'hôpital de Troyes. Il est asymptomatique, son hémodynamique est stable et son ECG normal. La dose supposée ingérée est là encore, impossible à déterminer mais bien que la situation soit identique à la précédente, on décide de surveiller Remy en salle de déchocage jusque l'obtention du résultat de la chloroquinémie. Cette surveillance se fait sous scope, monitoring de la tension artérielle et de la saturation. Des prélève-

Réponse de 9 centres anti-poisons français		
Centre anti-poison	Interlocuteur	Résumé des résultats de l'enquête
Angers	Chef de service	Surveillance en réanimation pédiatrique « On ne traite pas une DSI mais des signes cliniques »
Bordeaux	Chef de service	Surveillance en réanimation pédiatrique « On traite des signes cliniques et pas un toxique »
Lille	Chef de service	Intubation + diazépam + lavage gastrique « Toute sous-estimation de la gravité peut engager le pronostic vital »
Marseille	Praticien hospitalier	Administration de charbon activé
Nancy	Praticien hospitalier	Surveillance armée en réanimation pédiatrique
Paris	Adjoint au chef de service	Intubation + diazépam + lavage gastrique
	Praticien hospitalier	Diazépam en quantité permettant une ventilation spontanée
Rennes	Praticien hospitalier	Surveillance en réanimation pédiatrique
Strasbourg	Chef de service	Surveillance en réanimation pédiatrique « La clinique prime »
Toulouse	Praticien hospitalier	Intubation + diazépam + lavage gastrique

Tableau 2

Avis de 12 services de soins intensifs en France et en Afrique			
Ville	Centre Hospitalier	Service	Réponse
Cocody (Sénégal)	CHU	Réanimation	Intubation + diazépam + lavage gastrique + charbon activé
Dakar (Sénégal)	Hôpital Principal	soins intensifs	Lavage gastrique sans intubation préalable
Dijon	CHU	Réanimation pédiatrique	Lavage gastrique sans intubation préalable
Grenoble	CHU	Réanimation Pédiatrique	Lavage gastrique sans intubation préalable « Si transport nécessaire, intuber et mettre sous diazépam »
Lyon	CHU	Réanimation pédiatrique	Lavage gastrique sans intubation préalable
Paris	Hôpital Robert Debré	Réanimation pédiatrique	Surveillance en réanimation pédiatrique
	Hôpital Kremlin Bicêtre	Réanimation pédiatrique	Vomissements provoqués « Pas de lavage car le tube de Faucher est trop petit pour ramener des comprimés »
	Hôpital Lariboisière	Réanimation toxicologique	Administration de charbon activé « Au-delà de 2 h, le lavage n'a pas fait la preuve de son efficacité »
	Hôpital Necker	Réanimation pédiatrique	Intubation + diazépam + lavage gastrique + charbon activé
Reims	American Memorial Hospital	Réanimation pédiatrique	Lavage gastrique sans intubation préalable
Strasbourg	CHU	Réanimation Pédiatrique	Administration de charbon activé « Vomissements provoqués ou lavage risquent de précipiter un trouble du rythme patent »
Tours	CHR	Réanimation Pédiatrique	Lavage gastrique sans intubation préalable « si transport nécessaire, intuber et mettre sous diazépam »

Tableau 3

ments sont réalisés et des ECG sont effectués à intervalles réguliers. Le dosage de la chloroquinémie ne pouvant se faire à l'hôpital de Troyes, les tubes de prélèvement sont acheminés au CHU de Reims. Le résultat reviendra négatif deux heures plus tard. Remy pourra, dans ces conditions, regagner le domicile de ses parents. Paul et Remy ont donc été pris en charge de façon différente malgré un contexte initial semblable (*DSI indéterminée et absence de signes cliniques*). Quelle doit alors être la démarche thérapeutique dans une telle situation ? Faut-il intuber l'enfant pour le mettre sous haute dose de diazépam ou une surveillance armée peut-elle suffire ? Pour répondre à cette question, nous avons fait appel aux centres anti-poisons et aux réanimateurs.

## RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE

### Enquête réalisée auprès des cap :

Quel que soit le traitement proposé, tous les CAP recommandent de réaliser un dosage de la chloroquinémie et une surveillance « armée » de l'enfant dans un service de réanimation (voir tableau 2).

### Avis des réanimateurs (voir tableau 3) :

Comme précédemment, tous surveillent par ailleurs l'enfant en unité de soins intensifs et dosent la chloroquinémie.

### Synthèse :

Cette enquête montre que trois quarts des médecins interrogés pensent que le diazépam n'est pas indiqué lorsque la DSI est inconnue et en l'absence de symptomatologie. La moitié d'entre eux préconisent également un lavage gastrique comme moyen évacuateur. Ces résultats vont nous être utiles pour mettre en place l'arbre décisionnel.

## PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

La démarche thérapeutique initiale va dépendre de la dose supposée ingérée (*DSI*) : celle-ci peut être clairement déterminée par l'interrogatoire comme étant supérieure ou inférieure à la dose toxique ou, au contraire, rester inconnue, mal précisée (voir figure 4).

### DSI supérieure à la dose toxique :

Dans ce cas, il faut mettre en œuvre le protocole, même en l'absence de signes cliniques puisque ceux-ci peuvent survenir à tout moment :

**Administration d'Adrénaline®** (si défaillance cardio-vasculaire) : 0,25 mg/kg/min en perfusion continue <sup>(1)</sup>.

**Intubation endo-trachéale avec crush induction** : Hypnomidate® : 0,3 à 0,4 mg/kg / Célocurine® : 1 mg/kg.

**Administration de Valium®** : 2 à 4 mg/kg en IVD puis 1 à 2 mg/kg/24 h en débit continu <sup>(1)(6)</sup>.

**Réalisation d'un lavage gastrique** si délai de prise en charge inférieur à 2 heures suivi de charbon activé.

### DSI inférieure à la dose toxique :

On réalisera, par prudence, un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé. Si aucune réanimation pédiatrique n'est disponible sur place, on attendra le résultat de la kaliémie avant tout transfert : en effet, la découverte d'une hypokaliémie serait le reflet d'une intoxication massive et remettrait en question la DSI et la thérapeutique. Quant à la chloroquinémie, elle n'est pas toujours dosable sur place et son délai d'obtention conditionnera le moment du transfert.

### DSI inconnue :

**Symptômes présents** : devant tous signes évocateurs d'intoxication, on mettra en route le protocole.

## Prise en charge de l'intoxication aiguë à la chloroquine chez l'enfant

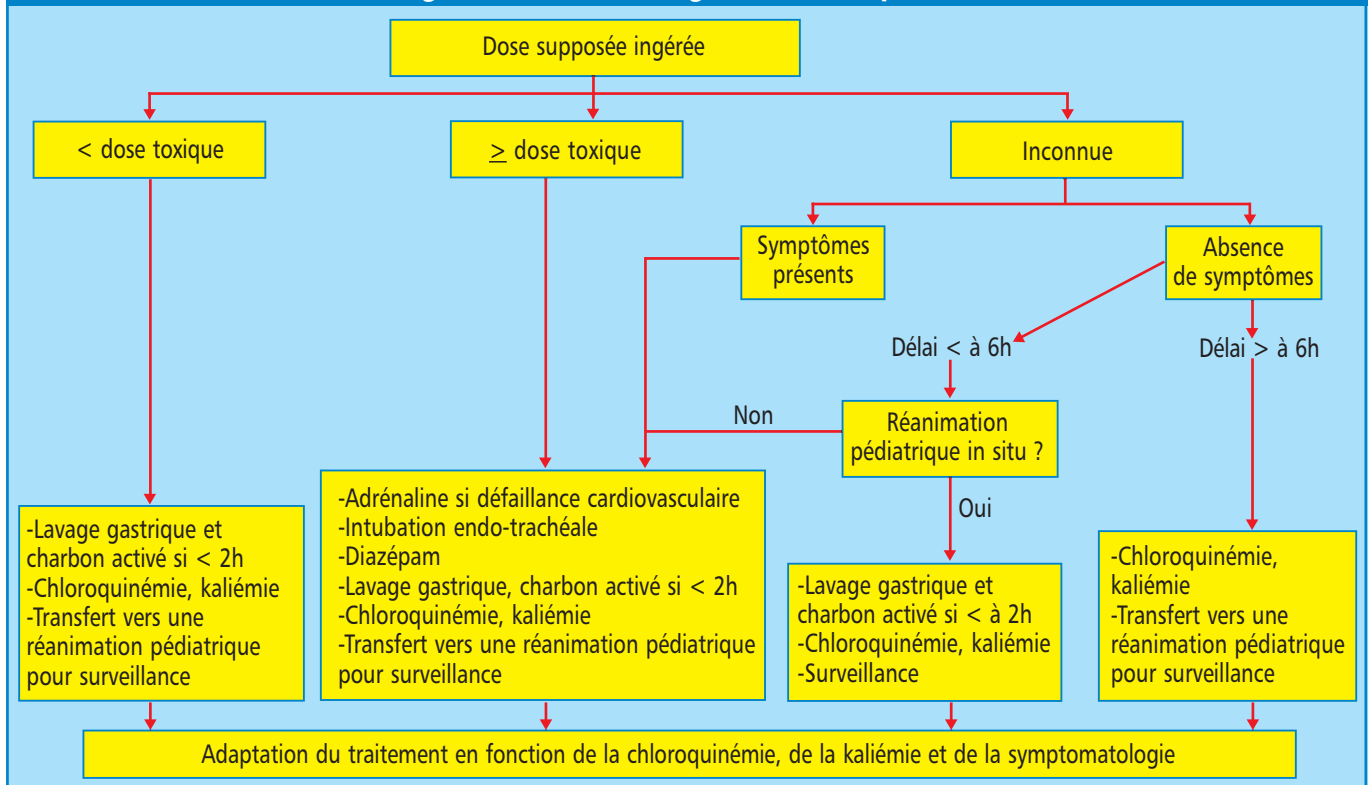


Figure 4

**Absence de symptômes :**

**Si le délai de prise en charge est inférieur à 6 heures :** On se retrouve dans la situation de Paul et Remy. La démarche thérapeutique dépend alors de l'existence ou non d'un service de réanimation pédiatrique *in situ* : si on dispose d'un tel service et que le délai de prise en charge est inférieur à 2 heures, on propose de réaliser un lavage gastrique comme la moitié des médecins interrogés l'ont suggéré ; celui-ci se fera dans le service de réanimation pédiatrique, sous « **surveillance armée** » puisque des arrêts cardio-respiratoires ont été décrits lors de la réalisation de ce geste chez des enfants réellement intoxiqués<sup>(9)</sup>. Comme le suggéraient les trois quarts des médecins interrogés, le diazépam est inutile dans cette situation. On continuera ensuite la surveillance et le traitement sera adapté en fonction de la kaliémie, de la chloroquinémie et de l'évolution clinique. Si le délai de 2 h est dépassé, tout lavage gastrique est inutile puisque son efficacité dépend de sa rapidité de mise en œuvre<sup>(8)</sup>.

Dans le cas où l'hôpital ne dispose pas de réanimation pédiatrique, il faut appliquer le protocole avant tout transfert ; en effet, les soins d'urgence qui pourraient être nécessaires devant l'apparition de signes d'intoxication, sont très difficiles voire impossibles à mettre en œuvre dans un véhicule SMUR ou un hélicoptère. Il paraît donc logique de transpor-

ter un enfant préalablement intubé, ventilé et mis sous diazépam.

**Si le délai de prise en charge supérieur à 6 heures (en l'absence de symptômes)** il faut remettre en question la notion d'intoxication massive<sup>(3)</sup>. On réalisera par prudence un dosage de la chloroquinémie et de la kaliémie ; l'enfant sera ensuite surveillé en réanimation pédiatrique en attendant les résultats biologiques.

**CONCLUSION**

Les cas de Paul et Remy ainsi que les résultats de l'enquête nous ont permis de mettre en place un arbre décisionnel pour faciliter la prise en charge des intoxications à la chloroquine chez l'enfant. Cet organigramme a pour particularité de proposer une démarche thérapeutique notamment lorsque la dose supposée ingérée reste indéterminée.



Docteurs Stéphanie LEBERGUE,  
Arnaud MALBRANQUE, Michel VAN RECHEM  
SAMU-SMUR, Centre Hospitalier de Troyes

Docteur Arnaud DEVILLARD  
Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Troyes

Docteur Francis GROSSENBACHER

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. - Aujard Y, Autret E, Lenoir G. - *Pharmacologie et thérapeutique pédiatrique* - Paris, Flammarion, 1992, 453-454.
2. - Clemessy JI, Lapostolle F, Borron Sw, Baud Fj - *Intoxication aiguë à la chloroquine* - Presse Med, 1996, 25, 31, 1435-1439.
3. - Clemessy JI, and al - *Intoxication aiguë à la chloroquine : elle engage très rapidement le pronostic vital* - Rev prat, 1992, 6, 195, 69-74.
4. - Danel V, Barriot P - *Les intoxications aiguës en réanimation*. 2° éd. - Paris : Arnette, 1999, 483-496.
5. - Jaeger A, and coll - *Intoxications aiguës par les antiarythmiques de la classe I et par la chloroquine*. Rev Prat, 1997, 47, 7, 748-753.
6. - Kelly JC, Wasserman GS, Bernard WD, Schultz C, Knapp J - *Chloroquine poisoning in a child* - Ann Emerg Med, 1990, 19, 1, 47-50.
7. - Riou B, Barriot P - *Intoxication aiguë par la chloroquine* - Méd Ther, 1999, 5, 1, 37-43.
8. Torres E - Faut-il encore laver l'estomac ? - Les dossiers du généraliste, 2000, n° 2023, 1-3 [en ligne] <http://www.urgence.com/>
9. - Vincent P, MC Carthy MD, Gregory L, Swabe MD - *Chloroquine poisoning in a child* - Pediatr Emerg Care, 1996, 12, 3, 207-209.