

Mise au point
Les antidotes
Antidotes

P. Hantson^{a,*}, R. Bédry^b

^a *Département des soins intensifs, centre de toxicologie clinique, cliniques Saint-Luc, université catholique de Louvain, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique*

^b *Service de réanimation polyvalente et de toxicologie médicale, clinique mutualiste, 46, avenue Docteur-Schweitzer, 33600 Pessac, France*

Disponible sur internet le 05 juillet 2006

Résumé

L'administration d'antidotes peut être indiquée dans des cas sélectionnés d'intoxications graves admises en réanimation. L'objectif de cette revue est de considérer les indications, dosages et modalités d'administration pour les antidotes les plus couramment proposés.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The use of antidotes may be proposed in selected cases of severe poisoning treated in the intensive care unit. The aim of this paper is to review the indications, dosage and routes of administration for the most commonly used antidotes.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Intoxications ; Antidotes ; Recommandations ; Réanimation

Keywords: Poisoning; Antidotes; Guidelines; Intensive care

L'indication d'un antidote doit être discutée en fonction du bénéfice escompté, du risque iatrogène et des possibilités d'administration.

Toutes les posologies sont décrites dans le chapitre des recommandations.

1. Flumazénil

L'efficacité du flumazénil sur la réversibilité des troubles de la conscience induits par les benzodiazépines, a été démontrée dans des études contrôlées, randomisées au décours d'anesthésies [1,2], et chez des patients victimes d'intoxications volontaires [3–6]. Elle s'étend au zolpidem et aux substances apparentées [6], mais pas à l'éthanol [7,8]. Cependant, le flumazénil

ne modifie pas le pronostic en cas d'intoxication aiguë par benzodiazépines seules [9,10].

L'action du flumazénil sur la fonction respiratoire est le résultat d'une combinaison d'effets centraux et périphériques [11]. Dans une étude sur une série de patients, le flumazénil a entraîné une levée des phénomènes obstructifs périphériques (amélioration des résistances des voies aériennes supérieures et du travail respiratoire) [12].

Les deux principales complications (convulsions et récurrence des manifestations sédatives) ont été documentées par une étude contrôlée, double insu portant sur 326 patients suspectés d'une intoxication aiguë par benzodiazépines isolées ou non [5].

Les étiologies des convulsions suivant l'administration de flumazénil, sont : ingestion ou non de benzodiazépines, sur un mode aigu ou chronique, ingestion simultanée ou isolée d'agents proconvulsivants [13–16], facteurs cliniques favorisants.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : hantson@rean.ucl.ac.be (P. Hantson),
rbedry@pavillon-mutualite.fr (R. Bédry).

La récurrence d'une sédation peut être la conséquence d'une ingestion d'une quantité importante de benzodiazépines seules ou combinées à d'autres substances influençant le système nerveux central. La présence d'un réveil partiel sous flumazénil impose une surveillance accrue.

2. Glucagon

Il n'existe aucune étude clinique randomisée contrôlée démontrant l'efficacité du glucagon lors d'intoxications aiguës par bêtabloquants ou inhibiteurs calciques [17]. La plupart des données sont issues d'observations cliniques isolées et ne permettent pas de conclusion définitive dans la mesure où d'autres agents inotropes étaient systématiquement associés à l'administration de glucagon.

3. Insuline–glucose–(potassium)

L'insuline a une action inotrope positive, particulièrement en cas d'altération de la fonction myocardique. Le métabolisme myocardique, qui repose sur une utilisation préférentielle des acides gras, montre une dépendance à l'égard des hydrates de carbone dans des situations de stress. L'intoxication par les inhibiteurs calciques s'accompagne d'une hyperglycémie et d'une insulino-résistance. L'administration d'insuline stimule la glycolyse, active la pyruvate déshydrogénase, manifeste une action vasodilatatrice (notamment coronaire), anti-inflammatoire et antiapoptotique [18], et favorise l'entrée intracellulaire de potassium. L'hyperglycémie est néfaste, mais le glucose restant le substrat métabolique indispensable au myocarde, il est nécessaire de rétablir son entrée dans les cellules myocardiques.

Tableau 1
Indications du traitement par N-acétyl-cystéine (NAC)

Indication	Circonstances	Traitement antidotique
DSI \geq 125 mg/kg (enfant) DSI \geq 7,5 g (adulte)	Paracétamolémie impossible	Oui
Paracétamolémie réalisée entre quatre et dix heures après l'intoxication	Pas de facteur de risque hépatique avant l'intoxication <i>Facteurs de risque hépatique</i> Dénutrition, alcoolisme chronique Traitement par inducteurs enzymatiques : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, isoniazide, rifampicine	Oui, si paracétamolémie au-dessus d'une ligne passant par 200 mg/l à la quatrième heure et 30 mg/l à la 15 ^e heure du nomogramme de Rumack-Matthew [22]. Oui, si paracétamolémie au-dessus d'une ligne débutant à 700 μ mol/l à quatre heures (soit environ 100 mg/l) [23]
Paracétamolémie possible, heure de l'intoxication inconnue		Répéter le dosage à 2 heures d'intervalle. Si la demi-vie plasmatique dépasse 4 heures : Traitement antidotique.
Paracétamolémie réalisée entre 10 et 24 heures après l'intoxication		Dose de charge de NAC, sans attendre le résultat du dosage. Stop si celui-ci n'est pas dans la zone de risque hépatique.
Paracétamolémie \geq 24 heures		<i>Étude du nomogramme inutile. Traitement si :</i> Paracétamolémie positive Fonction hépatique altérée Acidose métabolique liée à l'intoxication <i>Oui si :</i> Dosage à H4 dans la zone de risque hépatique Premier dosage en zone non hépatotoxique, et deuxième dosage (quatre à six heures plus tard) en zone hépatotoxique [24]
Intoxication avec une forme à libération prolongée		

DSI : dose supposée ingérée.

Dans les cas cliniques et dans une série limitée d'intoxications aiguës par inhibiteurs calciques [19], le traitement est bien toléré, et semble efficace sur les paramètres hémodynamiques et la survie. Les épisodes hypoglycémiques ont été facilement contrôlés.

4. Sels de sodium hypertoniques

Les sels de sodium hypertoniques sont utilisés dans le traitement précoce des troubles de conduction intraventriculaire, des arythmies ventriculaires et des effets inotropes négatifs lors d'intoxications aiguës par des substances bloquant les canaux sodiques (effet stabilisant de membrane). L'effet sur l'hypotension artérielle et sur l'élargissement du QRS résulte vraisemblablement d'un effet additif de la modification du pH et de la natrémie [20].

L'utilisation de bicarbonate de sodium hypertonique a été montrée efficace dans des séries non contrôlées d'intoxications par antidépresseurs tricycliques [21]. L'efficacité s'étend aux antiarythmiques de classe I de Vaughan-Williams et aux autres substances interférant avec l'entrée de sodium dans la cellule myocardique.

5. N-acétyl-cystéine

Le traitement de l'intoxication par le paracétamol consiste principalement dans l'administration de N-acétyl-cystéine (NAC), pour prévenir l'hépatotoxicité. L'effet protecteur est maximal si l'antidote est administré moins de dix heures après l'ingestion. La NAC traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Les indications du traitement sont résumées dans le Tableau 1.

L'administration peut être réalisée par voie orale ou intraveineuse :

- par voie orale, à condition qu'il n'y ait pas de vomissement ni d'administration de charbon activé [22] ;
- par voie intraveineuse [25] : la dose de charge est perfusée en 60 minutes, plutôt que pendant les 15 minutes habituellement recommandées, afin de réduire le risque de réaction anaphylactoïde. En cas de symptomatologie toxique hépatique ou rénale, ou de présence d'une acidose métabolique à la fin de la troisième perfusion, la NAC doit être poursuivie.

Une réaction de type anaphylactoïde peut survenir, le plus souvent lors de la dose de charge, surtout chez les asthmatiques [26]. Un érythème isolé ne nécessite pas de traitement, mais, en présence d'un angio-œdème et d'un bronchospasme, il faut effectuer un traitement symptomatique après avoir arrêté la perfusion. L'intérêt de la reprise du traitement doit être mis en balance avec le risque toxique hépatique.

6. Naloxone

La naloxone agit par antagonisme compétitif des récepteurs morphiniques, avec une affinité maximale pour les récepteurs de type μ , plus faible pour les récepteurs de type κ et σ . La naloxone est inefficace sur la buprénorphine aux doses usuelles.

La voie parentérale est préférée, mais l'absorption par voie intramusculaire, sous-cutanée, endotrachéale, sublinguale et même intralinguale est bonne. Les effets cliniques sont observables dans les deux à trois minutes qui suivent l'administration.

L'action antagoniste se manifeste par une augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire, un réveil, une dilatation pupillaire, et une amélioration des paramètres hémodynamiques.

Après une réponse initiale rapide, la durée de l'antagonisme est de 45 à 70 minutes, mais un syndrome de remorphinisation peut apparaître secondairement. La durée d'action de la naloxone dépend de facteurs propres à l'antidote (dose, voie d'administration), de la réponse de l'individu, et de l'opiacé ingéré (quantité, affinité pour les récepteurs, durée d'action). De plus, le tissu cérébral humain métabolise la naloxone plus vite que les morphiniques [27].

Le profil de tolérance est bon, en dehors d'effets secondaires mineurs (sommolence, angoisse, frustration). À très forte dose ($> 0,3$ mg/kg), ont été rapportés des troubles de la mémoire, une dysphagie, un œdème pulmonaire, un laryngospasme, une hypertension artérielle, des convulsions. L'administration de naloxone n'entraîne aucun effet cardiovasculaire propre chez l'homme [28]. En cas de réveil brutal avec exacerbation douloureuse (en salle de réveil), une décharge de catécholamines peut être à l'origine de troubles cardiovasculaires graves surtout en cas de pathologie cardiaque ou respiratoire sous-jacente. Chez le sujet dépendant aux opiacés, la naloxone

favorise la survenue d'un syndrome de sevrage, avec réveil brutal, anxiété, éternuements, rhinorrhée, nausées, vomissements, diarrhées, et des crampes abdominales ou musculaires [29]. La survenue de complications sérieuses après administration de naloxone dans les overdoses à l'héroïne, est d'autant plus fréquente qu'il existe une hypercapnie ou d'une hypoxie avant le traitement [30]. Les convulsions ne font pas partie de la symptomatologie du sevrage, ni de l'overdose, et doivent faire rechercher une autre cause.

La naloxone est à utiliser avec prudence en cas de co-intoxication avec la cocaïne, la phencyclidine, les antidépresseurs tricycliques, et l'éthanol (leur effet sympathicomimétique n'est plus contrebalancé par les opiacés). Le dextropropoxyphène possède une action toxique directe sur le myocarde, non antagonisée par la naloxone.

La naloxone est indiquée en cas d'intoxication aux opiacés avec manifestations cliniques engageant le pronostic vital (coma, dépression respiratoire), et de troubles de conscience d'étiologie inconnue avec bradypnée (≤ 10 cycles/min) et myosis bilatéral et toujours après correction d'une hypoxémie et/ou d'une hypercapnie. Chez l'enfant de plus de cinq ans et chez l'adulte, un bolus initial de 0,4 à 2 mg intraveineux, à répéter toutes les deux à trois minutes, suffit à améliorer la situation clinique [31].

Le risque de remorphinisation secondaire impose une dose d'entretien, et une surveillance dans une unité de surveillance continue, au minimum. Elle permet également une plus grande maniabilité dans les intoxications par opiacés à longue durée d'action (méthadone) ou à doses massives (ruptures de sachets d'héroïne dans le tube digestif). La posologie est de deux tiers du bolus initial par heure avec administration, 15 minutes après, de la moitié du bolus initial. La vitesse de perfusion est modulée afin d'obtenir une fréquence respiratoire supérieure à dix cycles par minute. La durée du traitement dépend de la dose ingérée, de la durée d'action de l'opiacé, et de la réponse clinique.

Des posologies plus élevées sont possibles avec des opiacés agonistes à demi-vie longue, et il faut s'attendre à une réponse différée ou partielle avec les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes.

7. Bleu de méthylène

Un des mécanismes physiologiques de réduction de la méthémoglobine *in vivo* (système de la NADPH-méthémoglobine-réductase) est stimulé par la perfusion de bleu de méthylène. Le traitement antidotique doit être institué en même temps que le traitement symptomatique des manifestations liées à l'anomalie de l'hémoglobine (hypoxie), et celles en relation avec l'action directe du toxique (collapsus, convulsions, coma...). L'éviction du toxique empêche une action durable du toxique (à l'origine de « faux échecs » du traitement antidotique).

Les indications du traitement sont : la présence de symptômes d'hypoxie et/ou d'un taux de méthémoglobine supérieur ou égal à 30 % [32,33].

En l'absence de diminution de la cyanose dans l'heure qui suit l'injection, la même dose peut être répétée sans dépasser une dose totale de 7 mg/kg [34]. L'injection doit être strictement intraveineuse (risque de nécrose tissulaire). Chez le petit enfant l'injection peut être réalisée exceptionnellement par voie intraosseuse.

L'efficacité du traitement doit être contrôlée par la répétition des taux de méthémoglobine.

Le bleu de méthylène entraîne une coloration bleu-vert des urines et gêne l'interprétation des glycosuries pendant trois à cinq jours. Lors de doses excessives et/ou d'injections trop rapides, il a été noté : douleur thoracique, dyspnée, anxiété, tremblements, hypertension, hémolyse avec ou sans corps de Heinz.

Un échec du traitement peut être dû à un déficit enzymatique (glucose-6-phosphate déshydrogénase), une poursuite de la résorption du toxique ou une formation cyclique de metHb, à l'existence d'une sulfhémoglobine, à une hémolyse.

Les contre-indications sont une allergie au bleu de méthylène, une insuffisance rénale sévère, un déficit connu en G6PD. Une exsanguinotransfusion est indispensable si le pronostic vital est en jeu [35].

8. Octréotide

L'octréotide a été proposée dans le traitement des intoxications aux sulfamides hypoglycémisants, car elle a la propriété d'inhiber la sécrétion d'insuline par les cellules B pancréatiques.

L'action des sulfamides hypoglycémisants s'exerce via la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants, d'où une élévation du K^+ intracellulaire et l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants. Cette action facilite la sécrétion et la libération d'insuline, notamment en réponse à une charge en sucre [36]. L'hypoglycémie survient entre 8 et 11 heures après l'intoxication, et sa durée est augmentée en cas de métabolites actifs, d'insuffisance hépatique ou rénale. Le traitement symptomatique (sérum glucosé hypertonique) est souvent insuffisant du fait d'un pic d'insuline en réaction à la charge en sucre. L'octréotide permet donc une optimisation de la charge en sucre.

Seuls des cas cliniques ont été publiés, soulignant l'absence de récurrence des hypoglycémies, la diminution des besoins en sucre, et l'absence d'effet secondaire [37,38].

Le traitement est à débiter dès la constatation d'une hypoglycémie résistante à l'administration de sérum glucosé hypertonique.

9. Anticorps antidigitaliques

Du fait d'une similarité de structure, tous les glycosides cardiotoniques peuvent être neutralisés par les Fab antidigoxine. Les séries publiées, confirment l'efficacité clinique du traitement antidotique et une diminution de la mortalité [39,40]. L'efficacité du traitement antidotique est suffisamment prouvée pour abandonner l'utilisation de pacemaker pour contrecarrer

Tableau 2

Indications de l'utilisation du traitement antidotique dans les intoxications par digitaliques (d'après [43])

Indications de neutralisation équimolaire, si présence d'un seul facteur péjoratif suivant

Arythmies ventriculaires (FV ou TV)

Bradycardie sévère ≤ 40 battements/minute résistante à 1 mg d'atropine i.v.

Kaliémie $\geq 5,5$ mmol/L

Infarctus mésentérique

Choc cardiogénique

Indications de neutralisation semi-molaire, si présence d'au moins trois facteurs suivants

Sexe masculin

Cardiopathie préexistante

Âge ≥ 55 ans,

BAV quel que soit le degré

Bradycardie < 60 battements/minute résistante à 1 mg d'atropine i.v.

Kaliémie $\geq 5,5$ mmol/l

l'apparition d'un bloc auriculoventriculaire d'origine toxique [41].

L'indication du traitement doit être liée, outre la certitude du diagnostic, à l'existence d'une symptomatologie clinique ou paraclinique, et d'une résistance au traitement symptomatique de première intention. L'existence de facteurs pronostiques péjoratifs (Tableau 2) n'intervient que pour la dose initiale administrée [42].

D'exceptionnels effets secondaires, à type de réaction allergique modérée, ont été mis en évidence : rash cutané, urticaire, frissons ou une thrombopénie. Les facteurs de risque sont des antécédents allergiques, notamment, aux protéines ovines, ou un asthme.

La réapparition de signes dus à la cardiopathie préexistante a été évaluée à 17 % dans l'étude de Hickey et al. [39], sous la forme d'une fibrillation auriculaire, d'une aggravation de la fonction ventriculaire gauche ou d'une hypokaliémie. Des signes de redigitalisation peuvent se manifester après une amélioration transitoire, et seraient liés à une dose initiale insuffisante ou une perfusion trop rapide.

L'estimation de la dose ingérée peut être évaluée par les calculs présentés dans le Tableau 3. Elle reste approximative : l'influence des vomissements, du lavage gastrique, du charbon activé n'est pas prise en compte, et l'état d'équilibre (pour les dosages) n'est atteint qu'au bout de six heures.

Un flacon de 80 mg de Digidot[®] neutralise 1 mg de digoxine. La neutralisation équimolaire implique l'administration

Tableau 3

Estimation de la dose de digitalique à neutraliser

Si la dose ingérée de digitalique est connue :

$Q = QSI \times F$. Avec :

Q = quantité de digitalique présente dans l'organisme

QSI = quantité supposée ingérée (en mg)

F = biodisponibilité (= 0,6 pour la digoxine et 1 pour la digitaline)

À partir de la concentration plasmatique du digitalique, si la concentration à l'équilibre est connue :

$Q = DG \times Vd \times P \times 10^{-3}$. Avec :

DG = concentration plasmatique (en ng/ml)

Vd = volume de distribution (5,61 l/kg pour la digoxine et 0,56 l/kg pour la digitaline)

P = poids du patient (en kg)

d'autant de Fab que de digitalique présent dans l'organisme. Une dose empirique peut être administrée en cas d'intoxication aiguë : quatre à six flacons en dose de charge, suivie d'une perfusion continue de quatre flacons sur huit heures. Une deuxième dose de charge peut être nécessaire en cas de réapparition de signes de digitalisation associés à un facteur péjoratif. Le suivi de l'évolution des concentrations plasmatiques du toxique est inutile.

10. Vitamine B6

La vitamine B6 (pyridoxine) est indiquée dans les intoxications à l'isoniazide, qui a la propriété de former un hydrazone avec la phosphate-5-pyridoxine (forme biologiquement active de la vitamine B6) à l'origine d'une baisse du tonus GABAergique cérébral et de convulsions. Celles-ci sont résistantes au diazépam [44].

La dose toxique d'INH est de 2 à 3 g, et le pronostic vital est engagé au-delà de 10 g.

La dose utilisée doit être égale à celle de l'isoniazide ingéré [45]. Elle peut être répétée toutes les 30 minutes jusqu'à l'arrêt des convulsions. Le traitement est associé aux thérapeutiques symptomatiques d'un coma et d'une acidose métabolique [46].

11. Diazépam

Plusieurs publications rétrospectives ont suggéré que le diazépam pourrait diminuer la mortalité des patients intoxiqués par la chloroquine [47,48]. Une étude a montré une réduction de la mortalité au cours de formes potentiellement létales (dose ingérée supérieure à 5 g), lors de l'association thérapeutique diazépam–ventilation mécanique–adrénaline, mais sans montrer l'efficacité du diazépam seul.

Malgré ces incertitudes sur l'efficacité antidotique du diazépam, et du fait du risque cardiovasculaire important et de la mortalité élevée liés aux intoxications graves à la chloroquine, une conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence a proposé son intégration dans un protocole thérapeutique associant [49] :

- une intubation avec mise en ventilation artificielle ;
- l'utilisation d'adrénaline à la dose de 0,25 µg/kg par minute, avec augmentation des doses par paliers de 0,25 µg/kg par minute si nécessaire ;
- le diazépam à la dose 0,5 mg/kg en bolus, suivie d'une dose d'entretien de 2 à 4 mg/kg par 24 heures pendant au moins 48 heures.

Ce protocole était indiqué en cas d'intoxication à la chloroquine, dans les conditions suivantes :

- une dose supposée ingérée de 2 g ;
- et/ou l'existence de signes cliniques de gravité (pression artérielle systolique < 100 mmHg, QRS > 0,10 seconde, troubles du rythme et/ou de la conduction).

Depuis cette conférence peu d'études ont permis d'étayer l'efficacité du diazépam dans cette indication. Demazière et al. ont publié une étude rétrospective, concernant 309 patients ayant ingéré une dose supérieure à 2 g de chloroquine [50]. Le diazépam n'a pas permis une diminution de la mortalité par rapport aux patients n'en ayant pas bénéficié.

L'étude de Clemessy et al. [51] randomisée avec placebo et portant sur 46 patients intoxiqués ne montre pas d'effet du diazépam sur l'effet stabilisant de membrane du toxique. Une autre étude, rétrospective sur cinq ans et regroupant 167 patients montre l'efficacité du protocole sur la mortalité, mais sans différencier l'impact de chaque thérapeutique prise séparément [52].

À l'heure actuelle, il n'est donc pas possible de définir clairement le rôle du diazépam dans le protocole diazépam–ventilation artificielle–adrénaline, et il ne peut être remis en question sans de nouvelles études. Aucune modification du protocole ne paraît être justifiée par rapport à la conférence de consensus de 1988.

12. Vitamine K1

L'activité anticoagulante des AVK passe par une inhibition de la vitamine K1 époxyde réductase hépatique. Le risque de survenue d'accidents hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital augmente dès que l'INR (International Normalized Ratio) est supérieur à 3 ou que le TP est inférieur à 20 % [53]. L'efficacité de l'action antidotique dépend de la demi-vie d'élimination de l'AVK et de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendants. La prise en charge des intoxications par AVK dépend du type d'AVK impliqué, des circonstances de survenue, du terrain, de la symptomatologie et de l'INR à l'admission [54].

En cas d'intoxication, la confirmation biologique de l'intoxication (TP < 60 %) est le préalable nécessaire au traitement. Un TP initial permet d'exclure une pathologie antérieure, et l'examen est répété 12 heures plus tard. Le dosage des AVK n'est pas nécessaire.

Au cours des intoxications par AVK médicamenteux, il faut distinguer deux situations :

- une intoxication chez un patient non traité, dont la prise en charge est identique aux raticides AVK concentrés. Le TP est normalisé en 48 heures, et la dose d'entretien est diminuée de moitié si le TP reste normal 48 heures après la charge en vitamine K. La guérison est effective si le TP est normal au troisième jour après l'arrêt du traitement ;
- une intoxication chez un patient traité nécessitant le maintien d'une hypocoagulabilité. Le problème est ici de réduire le risque d'accident hémorragique sans retourner dans une zone de coagulabilité normale.

Les réponses à ces deux situations sont envisagées dans le Tableau 4.

Tableau 4
Modalités de traitement antidotique d'un surdosage en antivitamines K (AVK)

Circonstances	Manifestations cliniques-INR	Posologie initiale de Vitamine K
Patient non traité antérieurement	INR/6 h	Per os : 100 mg, puis 50 mg/8 h Ou en i.v. lente (si charbon activé) : 50 mg, puis 25 mg toutes les 8 heures.
Surdosage accidentel chez un patient traité nécessitant le maintien d'une hypocoagulabilité	2 < INR > 5 sans manifestation hémorragique. Contrôle INR/12 h 5 < INR > 9 sans manifestation hémorragique INR > 9 sans manifestation hémorragique	Supprimer la prochaine prise Reprendre le traitement à dose plus faible 1 mg, éventuellement renouvelable [54] 1–1,5 mg Reprendre le traitement à dose plus faible après 24 à 48 heures en fonction de l'INR
Intoxication volontaire chez un patient traité nécessitant le maintien d'une hypocoagulabilité	Surveiller l'INR/6 h	Charbon activé dans l'heure qui suit l'intoxication Posologie initiale : 1–1,5 mg Reprendre le traitement à dose plus faible après 24 à 48 heures en fonction de l'INR
Syndrome hémorragique sévère		10 mg, éventuellement répétée Perfusion de concentrés de facteurs vitamine K dépendants, plus efficaces que le plasma frais [53]
Surcompensation (retour à une coagulabilité normale)		Période transitoire de traitement par héparine si besoin

Références

- Jensen S, Kirkegaard L, Anderson BN. Randomized clinical investigation of Ro 15-1788, a benzodiazepine antagonist, in reversing the central effects of flunitrazepam. *Eur J Anaesthesiol* 1987;4:113–8.
- The Flumazenil in Intravenous Conscious Sedation with Diazepam Multicenter Study Group I. Reversal of central benzodiazepine effects by flumazenil after conscious sedation produced by intravenous diazepam. *Clin Ther* 1992;14:895–909.
- Hojer J, Baehrendtz S. The effect of flumazenil (Ro 15-1788) in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. A double-blind controlled study. *Acta Med Scand* 1988;224:357–65.
- O'Sullivan GF, Wade DN. Flumazenil in the management of acute drug overdosage with benzodiazepines and other agents. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:254–9.
- The Flumazenil in Benzodiazepine Intoxication Multicenter Study Group. Treatment of benzodiazepine overdose with flumazenil. *Clin Ther* 1992;14:978–95.
- Hojer J, Baehrendtz S, Magnusson A, Gustafsson LL. A placebo-controlled trial of flumazenil given by continuous infusion in severe benzodiazepine overdosage. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:584–90.
- Flückiger A, Hartmann D, Leishmann B, Ziegler WH. Lack of effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil (Ro 15-1788) on the performance of healthy subjects during experimentally induced ethanol intoxication. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:273–6.
- Clausen TG, Wolff J, Carl TG, Theilgaard A. The effect of benzodiazepine antagonist, flumazenil, on psychometric performance in acute ethanol intoxication in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:233–6.
- Barnett R, Grace M, Boothe P, Latazek K, Neal C, Legatt D, et al. Flumazenil in drug overdose: Randomized, placebo-controlled study to assess cost-effectiveness. *Crit Care Med* 1999;27:78–81.
- Mathieu-Nolf M, Babe MA, Coquelle-Couplet V, Billaut C, Nisse P, Mathieu D. Flumazenil use in an emergency department: a survey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:15–20.
- Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA. Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm* 1993;12:483–7.
- Gueye PN, Lofaso F, Borron SW, Mellerio F, Vicaut E, Harf A, et al. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:35–47.
- Lheureux P, Vranckx M, Leduc D, Askenasi R. Flumazenil in mixed benzodiazepine/tricyclic antidepressant overdose: a placebo-controlled study in dog. *Am J Emerg Med* 1992;10:184–8.
- Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ. Empiric use of flumazenil in comatose patients: Limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med* 1996;27:730–5.
- Spivey W. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther* 1992;14:292–305.
- Haverkos GP, Disalvo RP, Imhoff TE. Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. *Ann Pharm* 1994;28:1347–8.
- Bailey B. Glucagon in β -blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:595–602.
- Das UN. Is insulin an endogenous cardioprotector? *Crit Care* 2002;6:389–93.
- Yuan TH, Kerns 2nd WP, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonism poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:463–74.
- Sasyniuk BI, Jhamandas V. Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;231:387–94.
- Hoffman JR, McElroy CR. Bicarbonate therapy for dysrhythmia and hypotension in TCA overdose. *West J Med* 1981;134:60–4.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871–6.
- Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002;19:202–5.
- Ho SY, Arellano M, Zolkowski-Wynne J. Delayed increase in acetaminophen concentration after Tylenol PM overdose. *Am J Emerg Med* 1999;17:315–7.
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ* 1979;2:1097–100.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:87–91.
- Wahlstrom A, Winblad B, Bixio M, Rane A. Human brain metabolism of morphine and naloxone. *Pain* 1988;35:121–7.
- Estilo AE, Cottrell JE. Hemodynamic and catecholamine changes after administration of naloxone. *Anesth Analg* 1982;61:349–53.
- Fishman J, Roffwarg H, Hellman L. Disposition of naloxone-7,8-H in normal and narcotic-dependant men. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:575–80.

- [30] Ostwalder JJ. Naloxone - for intoxications with intravenous heroin or heroin mixtures- harmless or hazardous? A prospective clinical study. *Clin Toxicol* 1996;34:409–16.
- [31] Boyden CA, Krenzelok EP. Clinical Applications of Commonly used Contemporary Antidotes. *Drug Saf* 1997;16:9–47.
- [32] Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Drug- and chemical-induced methemoglobinemia. Clinical features and management. *Med Toxicol* 1986;1:253–60.
- [33] Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. *Drug Saf* 1996;14:394–405.
- [34] Mansoni A. Review: methemoglobinemia. *Am J Med Sci* 1985;289:200–9.
- [35] Desusclade S, Bédry R, Pillet O, Favarel-Garrigues JC. Méthémoglobinémie au chlorate de sodium : intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare. *Presse Med* 1994;23:859.
- [36] Grodskt GM, Epstein GH, Fanska R, Karam JH. Pancreatic action of the sulfonylureas. *Fed Proc* 1977;36:2714–9.
- [37] Carr R, Zed PJ. Octreotide for sulfonylurea-induced hypoglycemia following overdose. *Ann Pharmacother* 2002;36:1727–32.
- [38] McLaughlin SA, Crandall CS, McKinney PE. Octreotide: an antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 2000;36:133–8.
- [39] Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD, et al. Digoxin immunine Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:590–8.
- [40] Antman EM, Wenger TL, Butler VP. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990;81:1744–52.
- [41] Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication – is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:247–60.
- [42] Dally S, Alperovitch A, Lagier G, Bismuth C, Fournier E. Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique. *Nouv Presse Med* 1981;10:2257–60.
- [43] Megarbane B, Benyamina M, Baud F. Immunothérapie spécifique antidigitalique. *Réanimation* 2002;11:540–7.
- [44] Romero JA, Kuezler FJ. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998;57:749–52.
- [45] Brent J, Vo N, Kulig K, Rumack BH. Reversal of prolonged isoniazid-induced coma by pyridoxine. *Arch Intern Med* 1990;150:1751–3.
- [46] Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. *Intensive Care Med* 1995;21:641–4.
- [47] N'Dri KD, Palis R, Saracino E, Nyouma A, Bondurand A. À propos de 286 cas d'intoxications à la chloroquine. *Afr Med* 1976;15:164–7.
- [48] Vitris M, Aubert M. Intoxications à la chloroquine : notre expérience à propos de 80 cas. *Dakar Med* 1983;28:593–602.
- [49] Conférence de consensus. Traitement de l'intoxication aiguë à la chloroquine. *Reanim Soins Intens Med Urg* 1988;4:43–8.
- [50] Demaziere J, Saissy JM, Vitris M, Seck M, Ndiaye M, Gaye M, et al. Effets du diazepam sur la mortalité des intoxications aiguës à la chloroquine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11:164–7.
- [51] Clemessy JL, Angel G, Borron SW, Ndiaye M, Le Brun F, Julien H, et al. Therapeutic trial of diazepam versus placebo in acute chloroquine intoxications of moderate gravity. *Intensive Care Med* 1996;22:1400–5.
- [52] Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med* 1996;24:1189–95.
- [53] Boulis NB, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113–9.
- [54] Lubetsky A, Shasha Y, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezda D. Impact of pre-treatment INR level on the effect of intravenous low dose vitamin K in patients with excessive anticoagulation. *Thromb Haemost* 2003;90:71–6.