

Antidotes et antagonistes

Elisabete GOMES, pharmacienne
Aphal Mars 2020

Plan

- Définition
- Intérêts des antidotes
- Mécanismes d'action
 - Modification toxicocinétique
 - Modification toxicodynamie
 - Traitement spécifique des effets du toxique
- Conclusion

Définition

Antidote est un médicament

- 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 sur les récepteurs ou les cibles spécifiques (antagonistes)**,
- dont l'utilisation **améliore le pronostic vital ou fonctionnel** de l'intoxication, ou en **facilite la prise en charge**.

Intérêts des antidotes

- Certains changent le pronostic de l'intoxication, d'autres sont un complément au traitement symptomatique
- Certains sont à utiliser en urgence, d'autres non (Urgents = Hydroxocobalamine, Oxygénothérapie)
- Certains sont disponibles ou d'accès faciles, d'autres non (ATU, pas de stock...)
- Certains sont validés, d'autres non (pas de consensus ou de guide line)

Mécanisme d'action

3 modes d'action :

- Modification toxicocinétique
- Modification toxicodynamie
- Traitement « spécifique » des effets du toxique

Modification toxicocinétique

■ Diminution de la biodisponibilité du toxique :

- limite son accès à la cellule ou à l'organe cible

■ Modes d'action :

- Limite la résorption du toxique par adsorption ou formation de complexes insolubles éliminés par les fèces (neutralisation des fluorures par les sels de calcium)
- Neutralise le toxique dans le compartiment sanguin (hydroxocobalamine, immunothérapie, chélateurs des métaux.)
- Sature ou inhibe une voie métabolique activant un métabolite toxique (éthanol ou fomepizole pour les glycols et le méthanol)
- Favorise une voie de détoxification (N-acétylcystéine) ou d'élimination (chélation des métaux lourds)

Modification toxicocinétique

Gluconate de calcium

- Indication :
 - Contact cutané ou ingestion d'acide fluorhydrique
 - Hypocalcémie compliquant ces situations
- Mode d'action :
 - En présence de fluor, il forme un sel de fluorure devenant inactif
- Effets Secondaires :
 - Hypercalcémie, arythmie(en cas de prise concomitante de digitalique), constipation
- Posologie :
 - Gel à 2,5 % : brûlures cutanées
 - à appliquer le plus rapidement après décontamination, plusieurs fois/jour
 - Formule :
 - Gluconate de Ca 2,5 g
 - Hydroxyéthylcellulose 3 g
 - Gluconate de Chlorhexidine sol. 20 % 2,5 g
 - Eau distillée q.s. ad 100 ml
 - Gluconate de calcium ampoule de 10 mL solution à 10 %
 - Pansements humides
 - IVL = 1 à 2 amp à renouveler si besoin

Modification toxicocinétique

Hydroxocobalamine (Vitamine B12)

- Indication:
 - Intoxication aux cyanures et aux fumées d'incendie
(parallèlement à l'oxygénothérapie)
- Mode d'action:
 - Complexe les ions cyanures sous forme de cyanocobalamine atoxique
 - Restaure de l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale
- Effets Secondaires:
 - Risque allergique, coloration rose téguments et des urines
- Posologie:
 - Dose initiale 5 g (70 mg/kg) IVL à renouveler en fonction état clinique

Modification toxicocinétique-Immunothérapie

Viperfav®

- Indication:
 - Envenimations par vipères européennes (Vipera Aspis, V. berus, V. ammodytes)
 - grade 2 ou 3
- Mode d'action:
 - Fragments (ab') 2 d'immunoglobuline équine antivenimeuses de vipères européennes
- Effets Secondaires rares:
 - Réaction allergique immédiate ou retardée
- Posologie:
 - Flacon 4 mL à diluer dans 100 mL de soluté isotonique IVL

Modification toxicocinétique-Immunothérapie

Anticorps antidigoxine (Digibind®)

- **Indications:**
 - Intoxication aiguë à la digoxine ou par des plantes contenant des glycosides cardiotoniques (digitale, laurier rose..)ou surdosage digitalique chez un patient cardiaque
 - avec signes de gravité
- **Mode d'action:**
 - Fragments Fab purifiés résultant de l'immunisation de moutons contre un complexe digoxine/albumine
 - Liaison rapide à la fraction libre du cardioglycoside, entraînant sa redistribution vers le secteur vasculaire et sa neutralisation avec formation de complexes inactifs
- **Effets secondaires :**
 - Aggravation d'une décompensation cardiaque chez les patients habituellement traités par digitaliques si neutralisation molaire

Modification toxicocinétique-Inhibition voie métabolique

Fomépipzole

- **Indication:**
 - Intoxication à l'éthylène glycol et au méthanol
 - Traitement de l'effet antabuse survenant lors de l'ingestion de coprins avec de l'éthanol
- **Mode d'action:**
 - Dérivé pyrazolé qui inhibe l'ADH bloquant la production de métabolites toxiques tels que l'acide formique (méthanol) et les oxalates (éthylène glycol)
- **Effets Secondaires : (rares)**
 - troubles digestifs, prurit, urticaire, augmentation transitoire Alat/Asat/CPK
- **Posologie:**
 - 15 mg/kg puis 10 mg/kg/12h IV

Modification toxicocinétique-Aide à la détoxification

NAC (Fluimucil®)

- **Indication:**
 - Stress oxydant
- **Exemples**
 - Paracétamol : Administration après ingestion d'une dose hépatotoxique (> 150 mg/kg adulte; 200 mg/kg enfant pour patient « sain ») avec une efficacité maximale dans les 12 premières heures
 - chloroforme
 - tétrachlorure carbone
 - syndrome phalloïdien

Modification toxicocinétique-Aide à la détoxification

NAC (Fluimucil®)

Mode d'action vis-à-vis du paracétamol:

- La NAC apporte de la cystéine, précurseur du glutathion intracellulaire.
- Le glutathion est capable de neutraliser le métabolite cytotoxique [NAPQI] issu de la biotransformation du paracétamol par la voie du cytochrome P450.
- Lors d'une intoxication, le glutathion est consommé : la NAC permet d'en reconstituer le stock.

Modification toxicocinétique-Aide à la détoxification

NAC (Fluimucil®)

Effets Secondaires:

- Rash cutané, bronchospasme, choc anaphylactique (rare)

Posologie:

- IV : 150 mg/kg en 60 min puis 50 mg/kg sur les 4h suivantes puis 100 mg/kg sur les 20 heures suivantes
- P.O: 140 mg/kg solution diluée puis 70 mg/kg/4h (17 fois)
- Si atteinte hépatique : traitement prolongé 2j ou plus (jusqu'à diminution ALAT, augmentation des facteurs coagulation)

Modification toxicocinétique

Les Chélateurs des métaux

- Calcium édétate de sodium ou EDTA calcique :
 - intoxication au plomb.
- Dimercaprol (BAL®) :
 - intoxications aiguës à l'arsenic, mercure, or, zinc, cuivre, antimoine
- Déféroxamine (Desféral®)
 - intoxication fer (et à l'aluminium)
- Acide dimercaptosuccinique ou succimer (Succicaptal®) :
 - intoxication au plomb, mercure, arsenic
- D-pénicillamine (Trovolol®) :
 - intoxication au cuivre, mercure, cadmium.

Modification toxicodynamie

■ L'antidote s'oppose à ses effets en déplaçant le toxique de son récepteur, en :

- antagonisant de manière spécifique (naloxone, flumazénil)
- jouant sur la constante d'affinité (oxygène hyperbare).

Dans ces deux cas, l'antidote agit par compétition.

- En réactivant un récepteur enzymatique (pralidoxime)

Modification toxicodynamie

Flumazénil (Anexate®)

■ Indication:

- Intoxication aux benzodiazépine et aux imidazopydines
- Aide au diagnostic d'un coma, de troubles neuropsychiques, d'une dépression respiratoire

■ Mode d'action :

- antagoniste compétitif spécifique des récepteurs aux benzodiazépines

■ Précautions:

- L'intoxication concomitante aux antidépresseurs tricycliques ou à d'autres médicaments baisse le seuil épileptogène → risque de convulsions
- Sa courte durée d'action expose en cas d'administration unique à une nouvelle aggravation des troubles de conscience et de la dépression respiratoire.
- L'utilisation chez un intoxiqué dépendant expose au risque de syndrome de sevrage (titration)

Modification toxicodynamie

Naloxone (Narcan®, Nalone®)

■ Indication:

- Diagnostic, traitement des intoxication par opiacés (efficace sur buprénorphine à posologie suffisante)

■ Mode d'action:

- Antagoniste compétitif spécifique des récepteurs aux opiacés

■ Effets secondaires:

- En raison de sa courte durée d'action → risque de nouvelle dépression respiratoire
- Risque également de syndrome de sevrage d'apparition brutale lors de l'administration initiale (→ titration)

■ Posologie :

- 0,1 mg toutes les 2 à 3 min jusqu'à 2 mg (max 10 mg)
- Objectif: Fréquence respiratoire > 12 cycles/min

Modification toxicodynamie

Atropine

- **Indications:** Intoxications par :
 - Insecticides organophosphorés ou carbamates anticholinesthésiques, neurotoxiques organophosphorés
 - Médicaments parasymphomimétiques
 - Digitaliques
 - Champignons (syndrome muscarinique)
- **Mode d'action :**
 - Antispasmodique, anticholinergique
 - Tachycardisant par accélération de la conduction auriculoventriculaire
- **Effets secondaires:**
 - Sécheresse buccale, tachycardie, trouble de l'accommodation, Rétention urinaire
- **Posologie**
 - variable en fonction toxique/symptômes

Modification toxicodynamie

Pralidoxime (Contrathion®)

- **Indication:**
 - En association avec l'atropine dans les intoxications aux insecticides organophosphorés anticholinesthésiques et aux neurotoxiques organophosphorés
- **Mode d'action:**
 - Réactivation des cholinestérases par fixation sur des groupes alkylphosphates du complexe organophosphoré-cholinestérase
- **Effets Secondaires:**
 - Tachycardie, laryngospasme, vertiges, flou visuel, HTA, diplopie,

Modification toxicodynamie

Antiparkinsoniens (Lepticur®, Artane®)

- **Indications:**
 - Syndrome extrapyramidal des Neuroleptiques
 - Dyskinésies au métoclopramide (Pimpéran®)
- **Mode d'action:**
 - Anticholinergique de synthèse agissant par antagonisme des effets muscariniques de l'acétylcholine au niveau central et périphérique
- **Effets secondaires :**
 - Effets atropiniques doses dépendants

Traitement «spécifique » des effets du toxique

- L'antidote agit en aval du site d'action du toxique et corrige les conséquences :
 - biochimiques immédiates
 - métaboliques spécifiques

Traitement spécifique des effets du toxique

Vitamine K1 Roche®

- Indications :
 - Surdosage en anti-vitamine K
 - Raticides anticoagulants ou plantes à dérivés coumariniques
- Mode d'action:
 - Facteur vitaminique intervenant comme co-enzyme dans l'activation au niveau hépatique des précurseurs inactifs des facteurs du complexe prothrombinique (facteurs II, VII, IX, X).
- Posologie :
 - 10 à 20 mg IV sur 24h
 - 100 mg/j P.O en cas d'intoxication aux raticides anticoagulants avec TP< 60%

Traitement spécifique des effets du toxique

Diazépam (Valium®)

Nombreux toxiques convulsivants:

- ✓ ATD tricycliques
- ✓ Phénothiazines
- ✓ Psychostimulant
- ✓ Rodenticides (strychnine, chloralose, crimidine..)
- ✓ Anesthésiques locaux
- ✓ Chélateurs (déféroxamine, D-pénicillamine)
- ✓ Chloroquine

Traitement spécifique des effets du toxique

Chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)

■ Indications:

- Méthémoglobinémie lors d'intoxication aux nitrates, nitrites, aniline..
- Symptômes d'hypoxie et/ou MethHb>30%

■ Mode d'action:

- Cofacteur dans la réduction intraérythrocytaire de la méthémoglobine, en présence de la NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), chez les sujets non déficients en G6PD (G6PD intervient ds la production NADPH)

■ Effets secondaires :

- nausées, vomissements, douleur abdominale, céphalées, vertiges, dyspnée, anémie hémolytique
- Méthémoglobinisant à fortes doses !!

Conclusion

- Un antidote est un véritable médicament, dont l'existence témoigne souvent d'une **bonne connaissance de la physiopathologie de l'intoxication.**
- Le traitement antidotique est **rarement urgent**. Il ne doit pas faire oublier l'importance du traitement symptomatique.
- L'utilisation d'un antidote ne dispense pas d'une **surveillance continue** en milieu hospitalier.
