

N° 25

Septembre
2004

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

EDITORIAL

Jupiter et le Métayer

Annoncé de longue date, le Plan National Santé Environnement (PNSE) a été rendu public le 21 juin 2004 (<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/pnse/sommaire.htm>). Le rapport de la commission d'orientation dont on ne peut que souligner la qualité et l'exhaustivité, laissait augurer d'un programme ambitieux. Le PNSE reprend, dans un style fort médiatique, douze points clés qui serviront d'orientation à l'action des pouvoirs publics pour améliorer la qualité de l'air et de l'eau, prévenir les pathologies d'origine environnementale, mieux informer la population et protéger les personnes sensibles.

Qu'il nous soit permis de regretter la disparition de toute mention du rôle des centres antipoison et de la toxicovigilance dans ce dispositif, pourtant explicité à plusieurs reprises dans le rapport de la commission d'orientation, tandis que le développement si nécessaire de la toxicologie n'est rappelé qu'en quelques mots.

Avec Jean de La Fontaine,

*"Concluons que la Providence
Sait ce qu'il nous faut, mieux que nous".*

J. Descotes

Intoxications suicidaires par les champignons

Bien qu'exceptionnelles, les intoxications suicidaires par les champignons peuvent être particulièrement graves. On dénombre une vingtaine d'espèces vénéneuses en Europe. La plupart des intoxications sont alimentaires. La consultation de la base informatique du Centre Antipoison de Lyon, entre 2000 et 2004, permet de retrouver 6 cas d'intoxication suicidaire. Parmi ces 6 intoxications, 4 sont restés bénignes. Deux observations rapportent des complications hépatiques ou rénales sévères.

Cas n°1 : Un homme de 41 ans, hospitalisé pour un syndrome dépressif, ingère volontairement une dizaine d'amanites phalloïdes. Le lavage gastrique réalisé à son admission aux urgences, 8 heures après l'ingestion, ramène des débris de champignons. La quantité évacuée est estimée à la moitié de la quantité ingérée. Un traitement

associant charbon végétal activé, sylimarine (Légalon®) et N-acétylcystéine est rapidement débuté. L'apparition durant la nuit de diarrhées profuses et, dès le lendemain, d'une cytolyse hépatique conduit à sa mutation en réanimation. Les transaminases atteignent leur taux maximal à J5 (ASAT : 1576 UI/l et ALAT : 3498 UI/l) et la bilirubine est à 439 µmol/l. Devant la baisse progressive du TP et du facteur V qui vont atteindre respectivement 25 et 11 %, une administration biquotidienne de plasma frais congelé et un bilan de pré-transplantation sont réalisés. En l'absence de signes d'encéphalopathie et en raison d'une amélioration du bilan hépatique (J7) avec augmentation du TP à 30 %, la transplantation hépatique n'est pas réalisée.

Le *syndrome phalloïdien* est une cause fréquente d'hépatite toxique. L'amanite phalloïde, est responsable de plus de 90 %

Dans ce numéro :

Editorial	1
Intoxications suicidaires par les champignons	1-2
AINS et reproduction	3-4
Faux positifs au cannabis	4
Fiche technique Prise en charge des intoxications par antivitamines K (AVK)	

de ces syndromes. Plus rarement, d'autres amanites et certaines espèces du genre *lépiote* et *galerina* peuvent être en cause. Les toxines (amanitines et phallotoxines) résistent à la chaleur, aux ferments digestifs et au vieillissement. Les amanitines inhibent spécifiquement la RNA polymérase II, induisant une diminution de la synthèse de l'ARNm, un arrêt des synthèses protéiques, et la mort cellulaire. Leur dosage n'est pas de pratique courante.

Le syndrome phalloïdien évolue classiquement en 3 phases :

- une phase de latence de 12 heures en moyenne avec des extrêmes de 6 à 36 heures.

- un syndrome cholériforme d'installation brutale associant des diarrhées et des vomissements profus, accompagnés de douleurs abdominales paroxystiques ; il dure de 2 à 10 jours et peut se compliquer de déshydratation sévère.

- une cytolysé hépatique qui apparaît dès la 36^{ème} heure pour atteindre son maximum au 4^{ème} ou 5^{ème} jour. Le retentissement sur la fonction hépatocellulaire conditionne le pronostic.

En raison de la gravité de ces intoxications et de l'absence de thérapeutique réellement efficace, les propositions les plus variées ont été faites. Si le traitement symptomatique, allant de la correction des troubles hydro-électrolytiques à la greffe hépatique, est bien établi, l'évacuation digestive et les traitements spécifiques sont controversés. Le lavage gastrique n'a pas d'intérêt chez un patient symptomatique en raison des vomissements spontanés très abondants. Au cours de la phase de latence, le lavage gastrique peut être réalisé tardivement en raison du cycle entéro-hépatique des amanitines retrouvées dans le liquide d'aspiration gastro-duodénale jusqu'à la 60^{ème} heure. Le charbon est largement utilisé bien que son efficacité n'ait été prouvée que chez l'animal ; cependant, son administration est bien souvent limitée par l'importance des troubles digestifs. L'épuration extrarénale n'est justifiée qu'en cas d'insuffisance rénale aiguë. Si le maintien d'une diurèse adéquate (100 à 200 ml/h) apparaît être le meilleur moyen de favoriser l'élimination des amatoxines, la diurèse forcée n'a pas, quant à elle, d'intérêt démontré. En ce qui concerne les thérapeutiques spécifiques, une analyse récente des cas publiés au cours des vingt dernières années met en évidence une réduction significative de la mortalité avec la N-acétylcystéine et/ou la silymarine. Cette réduction n'est pas retrouvée avec la pénicilline G, la corticothérapie, l'acide thiocétique ou la vitamine C.

Cas n°2 : Une femme de 53 ans est hospitalisée 5 heures après l'ingestion d'un carpophore sec de *cortinarius orellanus*, prélevé dans la collection de champignons de son mari. Une évacuation digestive est proposée, ainsi qu'un suivi biologique rapproché et prolongé de la fonction rénale. La patiente reçoit 50 g de charbon végétal activé. La créatinine, initialement à 78 µmol/l (H5), oscille entre 67 et 88 jusqu'à la 44^{ème} heure, puis augmente progressivement à 101 (H61), 129 (H68), 190 (J4) et 605 (J6). L'urée reste inférieure à 7,5 mmol/l jusqu'à la 68^{ème} heure, puis s'élève progressivement à 21,4 mmol/l à J6. La patiente est alors mutée en néphrologie. Elle se plaint

d'asthénie et de nausées dans un contexte d'oligo-anurie avec discrets oedèmes des membres inférieurs. A J10 la créatininémie est à 1200 µmol/l et l'urée à 40 mmol/l. La patiente est dialysée. La ponction biopsie rénale pratiquée à J13 montre une néphropathie tubulo-interstitielle sans fibrose. Les dialyses sont poursuivies à raison de 3 séances par semaine. L'évolution à cinq mois ne montre aucune récupération.

Le syndrome orellanien est caractérisé par une tubulopathie aiguë d'apparition retardée, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique. *Cortinarius orellanus* est l'espèce la plus fréquemment en cause, mais l'orellanine est aussi retrouvée dans d'autres cortinaires. La stabilité de cette toxine est extraordinaire (elle a été détectée dans des échantillons vieux de 60 ans). Sa recherche dans les tissus biologiques est souvent négative et n'est pas accessible en France. L'intoxication est généralement précédée d'une phase pré-rénale d'apparition brutale, associant une polyuropolydypsie et des lombalgies. Les signes digestifs (nausées, vomissements) sont inconstants. Des céphalées, des vertiges, des paresthésies ou des malaises peuvent être observés. Le délai d'apparition de l'atteinte rénale est très variable, de 4 à 15 jours. La durée de la latence serait inversement proportionnelle à la gravité de l'intoxication. Le pronostic est lié à l'insuffisance rénale pouvant être irréversible. Une récupération de la fonction rénale, parfois retardée, est possible. La littérature rapporte un cas d'ingestion suicidaire de deux carpophores frais de *Cortinarius orellanus*, chez une femme de 31 ans ayant présenté une insuffisance rénale sévère (créatinine : 1100 µmoles/l à J10), régressive après plusieurs mois d'hémodialyse (créatinine : 181 µmol/l et urée : 8,4 mmol/l à 18 mois). Le traitement habituel de ces intoxications est symptomatique : équilibre hydroélectrolytique, épuration extra-rénale en cas d'insuffisance rénale, transplantation rénale après six à neuf mois d'évolution. Le diagnostic habituellement retardé rend inutile toute décontamination digestive. La diurèse forcée n'est pas recommandée et l'intérêt de l'épuration extra-rénale de l'orellanine non fondé.

Si la gravité potentielle des intoxications suicidaires par les champignons est en théorie comparable à celle des intoxications alimentaires, ces intoxications se singularisent par une prise en charge volontiers plus précoce, ce qui permet d'envisager plus systématiquement une évacuation digestive. L'identification du champignon est en règle plus aisée puisque son ingestion est liée à la connaissance de sa toxicité. Cependant le dosage des toxines, en pratique peu (ou pas) disponible, ne permet pas de confirmer la réalité de la prise alléguée chez un patient encore asymptomatique. Ceci ne doit pas différer la rapidité du traitement et/ou de la surveillance. A défaut de thérapeutiques spécifiques bien validées, l'évaluation du risque et la conduite à tenir doivent être initialement déterminées en concertation avec un centre antipoison. Ultérieurement le traitement sera essentiellement symptomatique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments largement consommés et l'automédication représente une part importante de cette utilisation. Plusieurs aspects sont à considérer chez la femme enceinte ou en âge de procréer.

Interaction AINS et stérilet

Un risque d'inefficacité de la contraception par stérilet lors de l'utilisation d'un AINS a été évoqué il y a plus de 20 ans. Outre des cas isolés et d'interprétation difficile, une seule étude cas-témoins publiée en 1989 avait retenu un lien possible avec la prise d'aspirine. Cette interaction a été mentionnée pour la première fois dans le livret des interactions du Dictionnaire VIDAL en 1990. Cette étude de qualité méthodologique discutable n'a jamais été étayée par d'autres données. De plus, la mention de cette interaction n'apparaît dans aucun autre ouvrage de référence.

En pratique, il n'y a aucun argument scientifique solide pour retenir cette interaction et le recours à un AINS reste possible chez une femme porteuse d'un stérilet.

Risque d'infertilité

Une dizaine de cas d'infertilité primaire ou secondaire évoluant depuis 1 à 8 ans ont été publiés chez des femmes traitées au long cours par des AINS pour une maladie rhumatismale. La responsabilité des AINS a été évoquée en raison de la survenue d'une conception ou d'une ovulation à leur arrêt. Même si une conception spontanée peut survenir après une période d'infertilité inexpliquée, la possibilité d'un lien de causalité est renforcée par des données pharmacologiques, expérimentales et cliniques.

Les prostaglandines sont impliquées dans les principales étapes de la reproduction que sont l'ovulation, la fécondation, l'implantation et l'accouchement, et leur inhibition pourrait exercer une influence négative sur les phénomènes de reproduction. Des études animales sont concordantes avec l'hypothèse d'une anovulation après administration d'un AINS. Enfin, au moins 3 études cliniques réalisées chez un petit nombre de femmes montrent que les AINS seraient une cause d'anovulation par non rupture de follicules lutéinisés en l'absence d'anomalies des dosages hormonaux. Tous les AINS semblent impliqués, y compris les coxibs. Un effet dose dépendant a été évoqué.

Ces données encore limitées apparaissent suffisamment pertinentes pour envisager le rôle des AINS devant une infertilité. Un arrêt du traitement devrait donc être tenté avant d'envisager des investigations complémentaires ou une conception médicalement assistée. Une période d'observation d'au moins 3 mois est alors nécessaire.

Risque de fausse couche spontanée (FCS) ?

Ce risque a été évoqué dans 2 études. Une étude cas-témoins a retrouvé une consommation plus fréquente d'AINS chez 4268 femmes ayant eu une FCS (Nielsen et al., 2001). Le risque était d'autant plus important que la

prise avait eu lieu dans la semaine précédant la FCS, ce qui est en faveur d'une association. Une étude prospective portant sur 1055 femmes incluses lors du diagnostic de grossesse a suggéré que l'utilisation des AINS augmentait le risque de FCS de 80% (Li et al. 2003). Celui-ci était d'autant plus élevé que l'exposition avait eu lieu vers la conception ou durait plus d'une semaine, mais l'étude ne reposait que sur 53 patientes exposées aux AINS (13 FCS). Si le mécanisme suggéré (anomalie de l'implantation, altération de la circulation placentaire) est biologiquement plausible via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, plusieurs biais ont été identifiés dans ces études et les niveaux de preuve qu'elles fournissent sont actuellement insuffisants pour retenir une association. En pratique, ceci incite à limiter l'utilisation des AINS chez une femme qui souhaite concevoir, surtout s'il existe des antécédents de FCS inexpliquée.

Risque tératogène ?

A l'exception de l'aspirine à faibles doses pour lesquelles les données sont rassurantes, peu d'études avaient jusque là évalué correctement le risque tératogène d'une exposition aux AINS au cours du 1er trimestre de la grossesse.

Une étude de cohorte (Nielsen et al., 2001) a comparé 1106 grossesses exposées à des AINS au 1er trimestre à 17 259 grossesses non exposées. Elle n'a pas retrouvé d'augmentation significative du taux de malformation, mais 27 anomalies cardiaques ont été identifiées (pour 12,2 attendues). Une étude prospective portant sur 2557 nouveau-nés confirme l'absence d'augmentation du risque global de malformations, mais retrouve une possible majoration du risque de malformations cardiaques et une association spécifique entre prise de naproxène et fente faciale (Ericson et al., 2001). La même équipe a ultérieurement confirmé l'hypothèse d'un excès de malformations cardiaques dans une étude cas-témoins, mais seul le naproxène étant significativement associé à ce risque (Källén et al., 2003). Ces deux études n'ont pas pris en compte l'existence éventuelle d'une fièvre, facteur de risque évoqué pour les malformations cardiaques. Après ajustement sur la fièvre, une étude cas-témoins récente n'a pas retrouvé d'association entre un traitement maternel par AINS et les anomalies du septum ventriculaire membraneux (Cleves et al., 2004).

Ainsi, les AINS ne sont pas un facteur de risque bien validé de malformations. Si l'indication le nécessite, leur utilisation reste donc possible au cours du premier trimestre. En revanche, le Célebrex® est contre-indiqué en raison de données expérimentales positives et de l'absence de données cliniques.

Risque foetotoxique : une contre-indication absolue

Au-delà de la 24^{ème} SA (début du 6^{ème} mois), tous les AINS, y compris l'aspirine à doses \geq 500 mg/j et les coxibs, exposent au risque de toxicité fœtale ou néonatale grave (fermeture

prématurée du canal artériel avec insuffisance cardiaque droite et HTAP, insuffisance rénale fœtale ou néonatale, oligoamnios). Ce risque existe même pour des traitements de très brève durée, et ceci particulièrement au cours de la semaine précédant l'accouchement. Il est donc impératif de

respecter la contre-indication absolue des AINS après le 5^{ème} mois et d'alerter les patientes sur les risques de l'automédication.

C. Boluda, T. Vial

Faux positifs au cannabis

Devant l'augmentation importante de la consommation de cannabis et du nombre d'intoxications chez le jeune enfant, il a paru intéressant de rapporter ce cas enregistré dernièrement au CEIP de Lyon.

Flavie, petite fille de 5 ans, rentre de l'école très fatiguée. Cinq jours plus tard, elle est conduite à l'hôpital pour somnolence intermittente inexpliquée, accompagnée de malaises vagues et de vomissements dans un contexte de douleurs pharyngées. Le bilan ne retrouve qu'une hyperleucocytose à 24 000 (avec CRP normal) sans foyer infectieux évident. Les analyses toxicologiques entreprises mettent en évidence du cannabis dans les urines. Devant l'incompréhension des parents, de nouveaux tests de dépistage sont pratiqués (sur les mêmes urines, puis sur les urines du lendemain) et se révèlent également positifs. Les deux derniers prélèvements sont envoyés, pour vérification, au laboratoire Marcel Merieux. Après analyse des échantillons urinaires par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS), aucun métabolite du cannabis n'est mis en évidence. Après 48h d'hospitalisation et devant l'amélioration des symptômes, Flavie rentre chez elle sous simple surveillance, l'intoxication au cannabis ayant été exclue. Une réaction croisée lors du dépistage est alors évoquée et le Nifluril®, seul médicament administré à la fillette dans les 12 heures précédant les prélèvements, est suspecté.

D'autres cas similaires ont été publiés, concernant une interférence entre cannabis et Nifluril® (Ann Bio Clin, 2002, 60: 754-746), ou ibuprofène (Young 2000. Effects of drugs on clinical laboratory tests. Washington AACCC Press. p3-16). Les méthodes de dépistage les plus souvent utilisées font appel à des tests immunologiques par compétition ou immunochromatographiques sur support solide. Il s'agit de tests qualitatifs ou semi-quantitatifs (selon l'intensité de la coloration) qui doivent *obligatoirement*, en cas de résultats positifs, être confirmés par méthode chromatographique. Le

scénario est souvent différent au sein des structures hospitalières qui ne sont pas toujours dotées de l'appareillage nécessaire. Au vu des résultats des dépistages systématiques, les praticiens font parfois un diagnostic erroné.

L'étude menée *in vitro* avec le Nifluril® confirme l'interférence et ceci quelle que soit la forme pharmaceutique considérée. Malgré cela, le mécanisme en cause reste inexpliqué en raison des différences de structure entre le tétrahydrocannabinol et les 3 principes actifs impliqués à savoir ibuprofène, acide niflumique (Nifluril®) ou morniflumate (Nifluril® suppo) (figure 1).

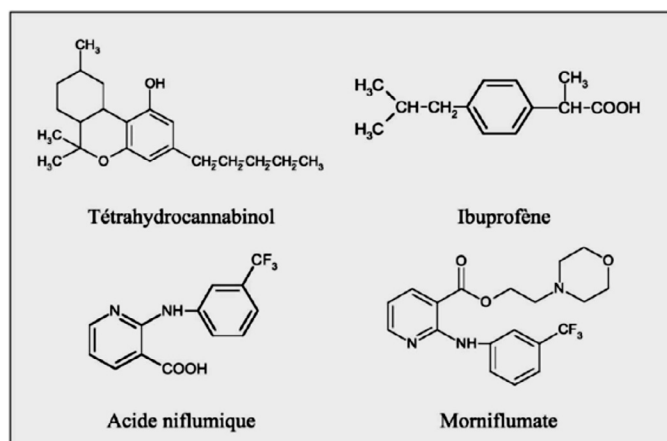


Figure 1. Structure du tétrahydrocannabinol, de l'ibuprofène, de l'acide niflumique et du morniflumate

En raison de l'usage très répandu de ces médicaments et d'une prise de cannabis souvent incertaine chez l'enfant, il est nécessaire d'informer les services hospitaliers du risque de faux positifs. Une confirmation par une méthode de dosage appropriée, réalisée dans un laboratoire agréé, doit être systématiquement effectuée afin d'éviter d'éventuelles poursuites judiciaires illégitimes.

S. Courtin

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°25, Septembre 2004

Fiche Technique de
Pharmaco Toxicovigilance

Prise en charge des intoxications par antivitamines K (AVK)

Les substances à activité antivitamines K (AVK) sont utilisées comme raticide ou comme médicament antithrombotique. Le risque d'une intoxication par les AVK est la survenue d'accidents hémorragiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque augmente de façon linéaire dès que l'INR (International Normalized Ratio) est supérieur à 3 ou que le TP (taux de prothrombine) est inférieur à 20 %. La réversibilité de l'action dépend à la fois de la demi-vie d'élimination de l'AVK et de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendants. La vitamine K1 permet de neutraliser l'action du produit en cas d'élévation isolée de l'INR. La correction immédiate d'une complication hémorragique sévère (notamment hémorragie cérébrale) repose sur l'administration d'un concentré de facteur vitamine-K dépendant (Kaskadyl®) ou à défaut, de plasma frais congelé (PFC), moins maniable en raison de la durée nécessaire à sa mise en place, d'une moins bonne standardisation de l'apport en facteurs de la coagulation et d'un risque de surcharge volémique. La prise en charge des intoxications par AVK n'est pas univoque et dépend du type d'AVK impliqué (raticide ou médicament), des circonstances de survenue (accidentelle, tentative de suicide, accident thérapeutique...), du terrain (nécessité de maintenir une hypocoagulabilité stable et/ou existence de facteurs de risque hémorragique) et des manifestations cliniques et/ou biologiques.

L'activité anticoagulante des AVK s'exerce via une inhibition de la vitamine K époxyde réductase, enzyme hépatique assurant la réactivation de la vitamine K. Il en résulte un déficit en vitamine K et donc un déficit au niveau de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Cette action est en partie compensée par une diminution associée de certains inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S). L'action anticoagulante, évaluée par une diminution du TP ou une augmentation de l'INR, est retardée de plus de 12 heures et n'atteint son pic qu'en 24 à 48 heures. Ce délai de latence est indépendant de la nature et la dose de l'AVK ; il ne dépend que de la vitesse de dégradation des 4 facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs VII, IX, X et II), peu ou pas renouvelés ; ces facteurs ont une demi-vie respectivement de 6, 24, 40 et 60 heures. La nature et la dose de l'AVK vont, quant à elles, influencer l'importance de l'action

anticoagulante et sa durée.

L'action des raticides anti-

coagulants est plus marquée et plus prolongée que celle des AVK médicamenteux. Cette différence d'action reposerait sur une plus forte liaison enzymatique (100 fois plus forte pour le brodifacoum que pour la warfarine), une plus longue demi-vie (10 fois plus longue pour le brodifacoum et le difénacoum que pour la warfarine) et une plus grande liposolubilité à l'origine d'un stockage et d'un relargage secondaire.

Intoxication par les raticides AVK

Ces raticides sont de loin les plus employés actuellement. Il en existe 2 familles chimiques : les dérivés de la 4-hydroxycoumarine (bromadiolone, brodifacoum, coumachlore, coumatétralyl, difénacoum...) et les dérivés de l'indanedione (chlorophacinone, diphacinone). Leur demi-vie varie de 7 jours (chlorophacinone, diphacinone) à 2-3 semaines (bromadiolone, difénacoum) ou plus (brodifacoum). Leur présentation est variable : céréales enrobées ou blocs faiblement concentrés (de l'ordre de 0,025 % pour les coumariniques et 0,005 % pour les indanediones), poudre de piste pour épandage (concentration de l'ordre de 0,2 à 0,5 %) ou solutés huileux concentrés, destinés à la préparation des appâts (concentration de l'ordre de 2,5 %).

Au cours des intoxications aiguës, il faut distinguer 2 situations radicalement opposées :

- La prise accidentelle ou volontaire de **formulations faiblement concentrées** (principalement les grains enrobés) est toujours bénigne, même chez l'enfant, et ceci en raison de la faible quantité de principe actif disponible. Elle ne nécessite ni traitement ni contrôle du TP.

- La prise de **solutés concentrés**, le plus souvent volontaire, expose au risque hémorragique. En cas de prise en charge précoce, la décontamination digestive repose sur l'administration de charbon végétal activé. Il faut attendre au moins 12 heures pour obtenir la confirmation biologique de l'intoxication (TP < 60 %). Un TP initial permet d'exclure une pathologie antérieure. Si certains auteurs recommandent l'instauration immédiate d'un traitement antidotique, la plupart s'accordent à différer son début pour confirmer l'intoxication alors que le dosage des AVK n'est pas accessible en pratique courante et n'est usuellement nécessaire que pour valider une intoxication criminelle. Le traitement antidotique repose sur l'administration de fortes doses de vit

K1 : per os en l'absence de prise de charbon (100 mg en dose de charge, puis 50 mg toutes les 8 heures) ou en IV lente (50 mg, puis 25mg toutes les 8 heures). Ces fortes doses sont dépourvues de toxicité (notamment pas de majoration du risque thrombogène), mais peuvent s'accompagner de réactions d'hypersensibilité en cas d'administration parentérale trop rapide. La vitamine K1 normalise le TP, en moyenne en 48 heures. La dose orale d'entretien (50mg/8 heures) est progressivement diminuée (classiquement demi-dose) sous réserve du maintien d'un TP normal contrôlé 48 heures après chaque réduction de dose. Un traitement de plusieurs semaines à plusieurs mois, avec contrôle du TP 2 fois par semaine, peut s'avérer nécessaire. La guérison ne peut être affirmée qu'après obtention d'un TP normal au 3^{ème} jour suivant l'arrêt de la vitamine K1. En cas de prise en charge retardée, l'existence de complications hémorragiques ou une altération de la coagulation avec risque hémorragique majeur seront traitées par l'administration simultanée de vitamine K1 et de PPSB (Kaskadil®) ou PFC.

Intoxication par les médicaments AVK

Les AVK médicamenteux, dérivés coumariniques (acénocoumarol et warfarine) ou de l'indanedione (fluindione), ont une demi-vie de 8 à 40 heures avec une durée maximale d'action de l'ordre de 5 jours. Les médicaments AVK sont indiqués dans la prévention de la formation ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie (principalement en cas de cardiopathie emboligène, infarctus du myocarde et maladie thromboembolique veineuse). L'adaptation de la dose s'effectue en contrôlant l'INR (qui a une meilleure reproductibilité que le TP) tous les 2 à 4 jours jusqu'à sa stabilisation lors de 2 contrôles successifs. L'INR « cible » dépend de l'indication : la zone thérapeutique se situe habituellement entre 2 et 3, mais elle peut être comprise entre 3 et 4,5 chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique.

Au cours des intoxications par AVK médicamenteux, il faut également distinguer 2 situations radicalement opposées :

- Une **intoxication chez un patient non traité** dont la prise en charge est identique à la plupart des raticides AVK concentrés, à ceci près que la durée de l'hypocoagulabilité est beaucoup plus brève.

- Une **intoxication chez un patient traité** nécessitant le maintien d'une hypocoagulabilité stable. Il faut alors distinguer l'intoxication résultant d'une erreur thérapeutique de l'intoxication volontaire aiguë.

➤ Les erreurs thérapeutiques (association médicamenteuse, mauvaise compliance au traitement...) sont à l'origine d'accidents hémorragiques représentant la première cause d'accident iatrogène en France (17 000 hospitalisations par an). Afin de limiter ces accidents, l'AFSSAPS a élaboré des recommandations. La conduite pratique en cas d'INR trop élevé

et/ou de complications hémorragiques est la suivante :

- INR < 5 chez un patient n'ayant pas de manifestation hémorragique ou ne nécessitant pas une correction rapide de la coagulation avant chirurgie : supprimer la prochaine prise, reprendre le traitement à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu. Si l'INR est très voisin de l'INR souhaité, réduire directement la dose quotidienne sans suppression de dose.

- $5 < \text{INR} < 9$ chez un patient n'ayant pas de manifestation hémorragique autre que mineure (gingivorragie ou épistaxis provoqué) : en l'absence de facteur de risque hémorragique, supprimer 1 ou 2 prises d'AVK, mesurer l'INR plus fréquemment et reprendre l'AVK à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu. Lorsque le patient présente d'autres risques hémorragiques, supprimer une prise et donner de la vitamine K1 (1-2.5 mg per os ou 0.5 à 1 mg en perfusion sur une heure).

- INR > 9, en l'absence de saignement : supprimer 1 prise et donner de la vitamine K1 (3-5 mg per os ou 1-1.5 mg en perfusion sur une heure), ce qui permet une réduction de l'INR en 24 à 48 heures, puis reprendre l'AVK à dose plus faible. Surveiller l'INR fréquemment et répéter si nécessaire la vitamine K1.

- Si une correction rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire en cas de manifestation hémorragique grave ou de surdosage majeur en AVK (INR > 20), administrer 10 mg de vitamine K1 en IV lente, associée selon l'urgence à du PFC ou à du Kaskadil®. L'administration de vitamine K1 peut être répétée toutes les 12 heures. Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des AVK. Si le traitement AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.

➤ Les intoxication volontaires ne diffèrent des précédentes que par l'administration de charbon végétal activé en cas de prise en charge précoce. Il est nécessaire de surveiller l'INR toutes les 8 heures afin d'adapter au mieux le traitement antidotique tout en maintenant l'état d'hypocoagulabilité indispensable à la gestion du risque thrombogène traité. Secondairement, la difficulté de rééquilibrer le traitement AVK doit être souligné.

La faible concentration en AVK d'un grand nombre de spécialités raticides actuellement disponibles sur le marché limite la gravité habituelle des intoxications. En revanche, la gestion des intoxications médicamenteuses, survenant principalement chez des sujets traités, pose de réels problèmes en raison de la nécessité de maintenir une hypocoagulabilité stable, limitant le recours aux fortes doses de vitamine K1.

C. Payen, A. Chekaoui

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox