

Antidotes contre les intoxications 2007

H. Kupferschmidt*

* Pour le groupe de travail «Antidotes» du Centre suisse d'information toxicologique (CSIT) et de la Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (SSPAH).

Le groupe de travail «Antidotes» du Centre suisse d'information toxicologique (CSIT) et de la Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (SSPAH) a remis à jour la Liste suisse des antidotes et l'a publié dans le Bulletin de l'OFSP 2007/5. Cette liste indique le type des antidotes et leur disponibilité. Ne sont inclus dans la liste que des substances qui ne font pas déjà partie de l'équipement normal des pharmacies publiques et des pharmacies d'hôpital, et qui correspondent aux critères suivants: 1. utilisation de la substance comme antidote classique; 2. utilisation antidotale d'un médicament peu répandu dans les hôpitaux; 3. l'utilisation antidotale exige des quantités plus importantes que celles normalement en stock dans un hôpital; et 4. l'utilisation comme antidote est peu connue. La liste reflète plus le souci d'une distribution sûre des antidotes sélectionnés qu'un souci d'exhaustivité. Le système qui couvre l'ensemble du territoire national a été approuvé 1986 par la Conférence des directeurs sanitaires qui l'ont confirmée en 2005. Le conseil de fondation du centre suisse d'information toxicologique salue ce concept d'approvisionnement d'urgence et soutient son maintien avec la présente liste des antidotes, qui en constitue la base.

L'antidotaire suisse se compose de trois assortiments complémentaires, qui tiennent compte de la fréquence des intoxications, du lieu d'emploi des antidotes et de critères logistiques. Un assortiment de base se trouve dans tous les hôpitaux de soins urgents et toutes les pharmacies publiques, un assortiment complémentaire seulement dans des centres régionaux qui sont situés dans les hôpitaux les plus importants (tab. 1). Ces assortiments forment la base pour un approvisionnement médical optimal des situations d'urgence dans le domaine des intoxications.

Disponibilité des antidotes

Plus de la moitié des préparations de la liste des antidotes n'a pas d'autorisation régulière et doit être commandée selon l'article 36 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd), soit directement chez le fabricant, soit par des pharmacies internationales. Vu que beaucoup d'antidotes ne sont pas intéressants du point de vue commercial et parce que les obstacles pour une autorisation dans les

règles de l'art sont trop élevés, il est irréaliste de s'attendre à ce que les fabricants s'efforcent d'obtenir une autorisation. Pire encore: sous la pression commerciale toujours plus de médicaments essentiels disparaissent du marché. La responsabilité pour la sécurité d'approvisionnement (cantons) et la responsabilité pour la sécurité du médicament (Swissmedic) n'étant pas perçue de la même manière, cela rend, en plus, une disponibilité simple et fiable des antidotes difficile. L'approvisionnement de telles préparations à l'étranger n'est pas garanti à long terme, et sans l'appui des autorités personne ne s'attaquera volontairement à la fabrication de tels médicaments. A long terme seule une décision politique sera dans ce cas-là secourable.

Sur la base des prescriptions légales (le règlement de l'institut revu est en vigueur depuis le 1^{er} octobre 2006) il existe en principe trois possibilités, en dehors du procédé d'autorisation habituel, de mettre un médicament en circulation:

1. Des *monographies de médicament* peuvent être soumises à la pharmacopée, sur la base de lesquelles des quantités limitées peuvent être fabriquées dans les pharmacies (Art. 15 OAS-Méd). Toutefois pour cela des autorisations correspondantes pour la production et pour l'entreprise doivent être disponibles.
2. Des *autorisations simplifiées* sont aussi possibles selon l'article 14 LPTh. Pour cela une demande chez Swissmedic avec la documentation est nécessaire; la documentation pharmacologique et toxicologique de principes actifs connus, comme ceux listés dans la liste des antidotes, peut être faite au moyen de références de la littérature.
3. Une *importation directe*, selon l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd article 36), est toujours autorisée, lorsqu'il n'existe pas de produit équivalent en Suisse. Les antidotes enregistrés en Suisse peuvent être obtenus par la voie usuelle comme d'autres médicaments.

Le réseau suisse des dépôts d'antivenins ANTI-VENIN-CH [1] a délivré des antivenins à 13 reprises en 2005/2006. En juin 2006 un plan d'urgence pour l'approvisionnement en antivenins était installé pour le canton de Berne, car on soupçonnait qu'un certain nombre de serpents venimeux exotiques s'étaient échappés. Le CSIT

Correspondance:
Dr Hugo Kupferschmidt
Centre suisse d'information
toxicologique
Freiestrasse 16
CH-8032 Zurich
Tél. 044 251 66 66
Fax 044 252 88 33

hkupferschmidt@toxi.ch

a enregistré en 2005/2006 105 appels pour des morsures de serpents, dont 76 pour des espèces indigènes et 29 pour des serpents venimeux exotiques. Dans 53 cas, il s'agissait de serpents venimeux, dont 16 en captivité (*Agkistrodon contortrix*, *Bitis gabonica*, *Calloselasma rhodostoma*, *Crotalus* sp., *Dendroaspis* sp., *Echis carinatus*, *Eristicophis macmahoni*, *Macrovipera lebetina*, *Naja* sp., *Oxyuranos microlepidotus* et *Trimeresurus trigonocephalus*). Cinq des morsures des serpents venimeux sont restées sans symptômes, 15 ont été suivies de symptômes légers, neuf de symptômes modérés et quatre de symptômes graves. Il n'y a pas eu de cas mortels (il n'y a pas d'information sur l'évolution dans le reste des cas).

Nouveau en 2007

1. L'état des antidotes dans les centres régionaux sera visible sur le site Web de la GSASA dans le courant de l'année 2007 (www.gsasa.ch).
2. La préparation de gluconate de calcium de Streuli (*Glucocalcium Streuli*) n'est plus dans le commerce. Par contre le Calcium-Sandoz

est toujours obtainable. Le glucobionate de calcium peut être utilisé comme le gluconate de calcium.

3. L'antitoxine antidiphthérique est nouvellement disponible à la pharmacie de l'armée et peut être obtenu par le STIZ (comme l'antitoxine botulinique).
4. De l'insuline fortement dosée en combinaison avec du glucose est régulièrement employée aujourd'hui en cas d'intoxication par les antagonistes du calcium [2–6]. L'origine des premières indications sur l'efficacité de ce qu'on appelle les HIE (*Hyperinsulinemia/Euglycemia*) provient de modèle sur les animaux [7, 8], bien que le mécanisme d'action exacte ne soit pour le moment pas encore connu. D'une part l'effet inotrope positif de l'insuline semble jouer un rôle. D'autre part la valorisation des hydrates de carbone du myocarde devrait être améliorée par l'effet de l'insuline. Comme il s'agit d'une thérapie expérimentale il est conseillé de ne l'utiliser qu'après échec des thérapies conventionnelles en administrant de l'insuline en bolus de 1,0 IU/kg KG i.v., suivi de 0,5 IU/kg/h i.v. Pour garantir l'euglycémie il faut administrer en même temps du glucose 20–30 g/h (0,5–1,0 g/kg KG/h) i.v., initialement aussi en bolus de 0,5–1 g/kg. Un contrôle étroit du glucose et du kalium plasmatiques est inévitable.
5. Pour le traitement du syndrome de sérotonine la cyproheptadine, antagoniste de la sérotonine, est souvent nommée comme antidote [9–12] (à côté de la thérapie de maintien). D'autres antagonistes de la 5-HT_{2A} comme l'olazapine (10 mg sublingual) ou de la chlorpromazine (50–100 mg i.m.) sont administrés [13–15]. Il n'est pas claire en ce moment quelle est la thérapie de premier choix.
6. Le Digitalis-Antidot® (80 mg) sera remplacé dans le courant de l'année 2007 par le DigiFab™ (40 mg). Selon une information du fabricant de DigiFab™, Protherics PLC, l'entreprise a acquis les droits commerciaux pour le Digitalis-Antidot® de Roche; Proreo Pharma SA enregistrera et distribuera le produit en Suisse.
7. CaNa₂-EDTA n'est plus disponible que sous forme de la préparation des laboratoires SERB.

La liste des antidotes paraît régulièrement tous les ans dans le Bulletin de l'OFSP. Elle peut être consultée aussi sur Internet à www.toxi.ch ou www.pharmavista.net. Ces sites comprennent aussi des liens vers des informations complémentaires (monographies antidotes, informations pour professionnels).

Tableau 1
Liste des centres régionaux.

| | Lieu | Hôpital | Numéro du téléphone |
|----|---------------|---------------------------------------|---------------------|
| 1 | Aarau | Kantonsspital Aarau AG | 062 838 41 41 |
| 2 | Basel | Universitätsspital | 061 265 25 25 |
| 3 | Bellinzona | Ospedale San Giovanni | 091 811 91 11 |
| 4 | Bern | Inselspital | 031 632 21 11 |
| 5 | Biel | Regionalspital | 032 324 48 60 |
| 6 | Chur | Rätisches Kantons- und Regionalspital | 081 256 61 11 |
| 7 | Delémont | Hôpital régional | 032 421 21 21 |
| 8 | Fribourg | Hôpital cantonal | 026 426 71 11 |
| 9 | Genève | Hôpital universitaire (HUG) | 022 372 33 11 |
| 10 | Interlaken | Regionalspital | 033 826 26 26 |
| 11 | Lausanne | CHUV | 021 314 11 11 |
| 12 | Lugano | Ospedale civico | 091 811 61 11 |
| 13 | Luzern | Kantonsspital | 041 205 11 11 |
| 14 | Münsterlingen | Kantonsspital | 071 686 11 11 |
| 15 | Neuchâtel | Hôpital Pourtalès | 032 713 30 00 |
| 16 | Samedan | Spital Oberengadin | 081 851 81 11 |
| 17 | St. Gallen | Kantonsspital | 071 494 11 11 |
| 18 | Schaffhausen | Kantonsspital | 052 634 34 34 |
| 19 | Schwyz | Spital | 041 818 41 11 |
| 20 | Sion | Zentralinstitut der Walliser Spitäler | 027 603 40 00 |
| 21 | Solothurn | Bürgerspital | 032 627 31 21 |
| 22 | Winterthur | Kantonsspital | 052 266 21 21 |
| 23 | Zürich | Universitätsspital | 044 255 21 11 |
| 24 | Zürich | Stadtspital Triemli | 044 466 22 20 |
| 25 | Zug | Kantonsspital | 041 709 76 60 |

Références

- 1 Kupferschmidt H. Antidotes contre les intoxications 2004. Création du réseau suisse des dépôts de sérums antivenimeux. *Bull Méd Suisses*. 2004; 85(26);1380-1.
- 2 Yuan TH, Kerns W, et al. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37:463-74.
- 3 Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *NEJM*. 2001;344(22):1721-2.
- 4 Rasmussen L, Husted SE, et al. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1038-40.
- 5 Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf*. 2003;26:65-79.
- 6 Coleman GM, Gradinac S, et al. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. *Circulation*. 1989;80:191-6.
- 7 Kline JA, Tomaszewski CA, et al. Cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267:744-50.
- 8 Reikeras Kline JA, Gunnes P, et al. Haemodynamic effects of high doses of insulin during acute left ventricular failure in dogs. *Eur Heart J*. 1985; 6:451-7.
- 9 Graudins A, Stearman A, Chan B. Serotonin syndrome successfully treated with cyproheptadine. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:539-40.
- 10 Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med*. 1998;16:615-9.
- 11 Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of serotonin syndrome with cyproheptadine. *NEJM*. 1994; 331:1021-2.
- 12 Mills KC. Serotonin syndrome: a clinical update. *Crit Care Clin*. 1997;13:763-83.
- 13 Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol*. 1999;13:100-9.
- 14 Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *NEJM*. 2005;352:1112-20.
- 15 Claassen JAHR. The serotonin syndrome [letter]. *NEJM*. 2005;352:2455.