

Antidotes contre les intoxications 2009

Hugo Kupferschmidt

Groupe de travail «Antidotes» du Centre suisse d'information toxicologique (CSIT) et de la Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA).

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 (GSASA) a remis à jour la liste suisse des antidotes et l'a publié dans le Bulletin de l'OFSP 2009/11. Cette liste indique le type des antidotes et leur disponibilité. Ne sont incluses 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.

Une partie des préparations ne disposent pas d'autorisation pour un usage en tant qu'antidote (dénommé off-label use). Un exemple représentatif est l'infiltration sous-cutanée de calcium glubionate, en cas de brûlure par de l'acide fluorhydrique. Pour maintes raisons, il n'est souvent pas possible d'étendre l'usage et l'indication d'une substance, qui est en main des fournisseurs. Dans ces cas, la liste des antidotes recommande tout de même l'utilisation «off-label».

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. Seul dans l'assortiment com-

plémentaire des centres régionaux il y a des antidotes sans autorisation en Suisse, mais avec un enregistrement étranger (charbon actif, néostigmine et calcium gluconate hydrogel en sont des exceptions).

Actuellement Swissmedic développe un concept pour l'autorisation simplifiée et dirigée sur la pratique pour les antidotes de l'assortiment rarement utilisés. Ceci doit se faire dans le sens d'un «well established use» (selon OASMéd art. 12, al. 3, lit. c). C'est-à-dire qu'un médicament est utilisé depuis au minimum 10 ans, que son efficacité et sa sécurité sont bien documentés et généralement reconnus dans la littérature scientifique. Pour plusieurs antidotes en usage depuis longtemps, il s'avère en pratique difficile de rassembler des données scientifiques ou même des données de la littérature suffisantes pour documenter l'autorisation d'une nouvelle préparation sur la base d'une efficacité et sécurité démontrées, conformément aux normes actuelles («evidence-based medicine»). Selon ce concept, les préparations d'antidotes rarement utilisées seraient considérées comme «well established», et leur autorisation devrait s'appuyer sur une documentation qualité complète, telle que disponible auprès du fabricant. Le manque d'études précliniques et cliniques sera compensé par une surveillance renforcée des effets secondaires et de l'efficacité clinique dans le cadre d'une documentation adéquate des cas d'intoxication.

ANTIVENIN-CH

Le réseau des dépôts suisses d'antivenins [1] a délivré des antivenins à quatorze reprises en 2008. En 2008, le CSIT a enregistré 58 cas ayant trait à des morsures de serpents chez l'homme (18 enfants de moins de 16 ans et 40 adultes), 35 concernant des serpents indigènes, 23 des serpents exotiques. Dans 39 cas, il s'agissait de serpents venimeux, dont dix en captivité (Mocassin à tête cuivrée, des crotales, mamba vert, des cobras, serpent noir). L'évolution resp. la gravité des symptômes a été communiquée dans 17 des 39 morsures de serpents venimeux: une sans symptômes, 9 ont été suivies de symptômes légers, 3 de symptômes moyens et 4 de symptômes graves. Il n'y a pas eu de cas mortels.

Nouveau en 2009

1. La pharmacie hospitalière d'Aarau a cessé sa production d'antidotes à fin 2008. Il est donc nécessaire de s'adresser à d'autres fabricants pour les préparations telles que le charbon actif sous forme de suspension, le calcium glubionate en gel, l'atropine en flacon de 100 ml et du physostigmine (annexe de la liste des antidotes). Le groupe de travail remercie la pharmacie hospitalière d'Aarau pour son

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

Tableau 1

Liste des centres régionaux.

Lieu	Institution	Numéro de téléphone
1 Aarau	Kantonsspital Aarau AG	062 838 41 41
2 Baar	Notfallzentrum Kantonsspital	041 399 11 44
3 Bâle	Universitätsspital	061 265 25 25
4 Bellinzone	Ospedale San Giovanni Bellinzona	091 811 91 11
5 Berne	Inselspital	031 632 21 11
6 Bienne	Spitalzentrum Biel	032 324 48 60
7 Coire	Kantonsspital Graubünden	081 256 61 11
8 Delémont	Hôpital de Jura	032 421 21 21
9 Fribourg	Hôpital cantonal HFR	026 426 71 11
10 Genève	Hôpital universitaire (HUG)	022 372 33 11
11 Interlaken	FMI Spital Interlaken	033 826 26 26
12 Lausanne	CHUV	021 314 11 11
13 Lugano	Ospedale civico	091 811 61 11
14 Lucerne	Kantonsspital	041 205 11 11
15 Münsterlingen	Kantonsspital	071 686 11 11
16 Neuchâtel	Hôpital Pourtalès	032 713 43 00
17 Samedan	Spital Oberengadin	081 851 81 11
18 Saint-Gall	Kantonsspital	071 494 11 11
19 Schaffhouse	Spitäler Schaffhausen	052 634 34 34
20 Schwytz	Spital Schwyz	041 818 41 41
21 Sion	Hôpital de Sion	027 603 40 00
22 Soleure	Spitäler AG	032 627 31 21
23 Winterthour	Kantonsspital	052 266 25 40
24 Zurich	Universitätsspital	044 255 21 11
25 Zurich	Stadtspital Triemli	044 466 22 20

fidèle engagement dans le domaine des antidotes. La pharmacie de l'armée va désormais devenir active dans le secteur antidotes. Par conséquent, à l'avenir, D. Heer et T. Meister prendront place dans le groupe de travail en tant que représentants de la pharmacie de l'armée.

- Il y a de nouvelles publications dans la littérature scientifique non seulement sur l'administration intravéneuse établie, mais encore sur le succès de l'injection intrathécale de glucarpidase (carboxypeptidase G2, Voraxase®) après l'administration intrathécale de méthotrexate [2, 3].
- Le dexrazoxan qui est utilisé dans le domaine de l'oncologie contre la toxicité cardiaque des anthracyclines depuis plus de 25 ans, est également efficace en cas d'extravasations accidentelles. Après une administration par voie intraveineuse, suite

à une extravasation de ce type, seul le 1,8% des nécroses et ulcères cutanés ont requis un traitement contre 25–50% lors de contrôles historiques [4, 5]. La dose utilisée s'est élevée à 1000 (jour 1), 1000 (jour 2) et 500 (jour 3) mg/m² par jour et la thérapie a été initiée dans les six premières heures après l'extravasation.

- Une petite étude au Népal [6] démontre que le bleu de méthylène est plus efficace contre la méthémoglobulinémie lorsqu'il est administré de manière continue plutôt qu'intermittente. Chez onze enfants de 38 à 61 mois, sous thérapie antilépreuse avec dapsone, ayant au départ un taux de méthémoglobine moyen de 52,7%, on a constaté que ce taux était de 25% plus bas lors d'une administration continue que lors d'une prise intermittente (dose cumulée identique).

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).

Références

- Kupferschmidt H. Antidotes contre les intoxications 2004. Création du réseau suisse des dépôts de sérums antivenimeux. Bull Médecins Suisses 2004; 85(26): 1380-1.
- Adamson PC, Balis FM, McCully CL, Godwin KS, Bacher JD, Walsh TJ, Poplack DG. Rescue of experimental intrathecal methotrexate overdose with carboxypeptidase-G2. J Clin Oncol. 1991;9:670-4.
- Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, Boron M, O'Brien M, Cole DE, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. J Natl Cancer Inst. 2004;96:1557-9.
- Langer SW, Jensen PB, Schested M. Other uses of dexrazoxane: Savene, the first proven antidote against anthracycline extravasation injuries. Cardiovasc Toxicol. 2007;7:151-3.
- Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007;18:546-50.
- Prasad R, Singh R, Mishra OP, Pandey M. Dapsone induced methemoglobinemia: Intermittent vs. continuous intravenous methylene blue therapy. Indian J Pediatr. 2008;75:245-7.