

N° 35

Septembre
2007

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 :

Le cancérologue et le paquarat

Contrairement à ce que ce titre pourrait laisser croire, il ne s'agit pas d'une fable, tout au plus d'un mauvais conte. Le 18 septembre dernier, les médias fort aidés en cela par la complaisance de son auteur, ont relayé les résultats d'un rapport sur les conséquences sanitaires du chlordécone, insecticide largement utilisé aux Antilles françaises jusqu'à une période récente. On peut légitimement s'interroger sur les motifs qui ont poussé l'Assemblée Nationale à commander un tel rapport à quelqu'un dont une recherche sur PubMed ne m'a permis d'identifier aucune référence à des travaux originaux et personnels dans le domaine de la toxicologie ou de l'épidémiologie. Affirmer "qu'il doit bien se passer quelque chose parce que les médecins des Antilles observent de nombreux cancers de la prostate" est pour le moins atterrant. N'aurait-on pas du faire mention de données d'exposition, de relation causale établie, de mécanisme plausible ? Cerise sur le gâteau, le journal télévisé de 20 heures sur TF1 ce jour-là, dans un évident souci de dramatisation médiatique, assimile chlordécone et paquarat (en gros caractères à l'écran). Vous aurez compris paraquat, bien sûr ! Outre cette assimilation étonnante, cela en dit long sur le sérieux avec lequel nos grands médias préparent la couverture des informations sanitaires à l'intention du grand public. Ce 18 septembre, nous avons tous reçu un message biaisé et incohérent qui n'aide en rien à la compréhension des dangers toxiques réels auxquels nous sommes exposés. Amis toxicologues, cessons d'abandonner à d'autres, souvent si peu compétents, la communication sur les risques toxiques et leur évaluation.

J. Descotes

Augmentation de l'aluminium sérique chez un viticulteur porteur d'une RCH

Question :

Un viticulteur de 32 ans pulvérise chaque saison sur ses vignes divers produits phytosanitaires - pour l'essentiel des fongicides - en tracteur à cabine fermée. Il présente depuis 1999 une rectocolite hémorragique, stabilisée depuis 2003. Une concentration plasmatique d'aluminium double de la normale (0,65 µmol/l soit 20 µg/l) a été récemment mise en évidence chez ce patient (un dosage de métaux lourds a été effectué à sa demande, je n'en connais pas les motifs...). Je me pose la question de la responsabilité du fosétyl-aluminium qu'il utilise régulièrement ; il n'a jamais fait état de symptomatologie au cours ou au décours du travail. Qu'en pensez-vous ?

Réponse :

Le fosétyl-aluminium (fosétyl-Al) ou tris (O-éthyl phosphonate) d'aluminium est un fongicide systémique mis sur le marché en 1978. Absorbé par les feuilles et les racines,

il inhibe la germination des spores et/ou bloque le développement du mycélium de nombreux champignons, notamment les *Phycomycètes*. Seul ou en association avec d'autres anticryptogamiques, il est présent dans plus d'une vingtaine de formulations commercialisées en France : celles-ci bénéficient d'une AMM pour le traitement de la vigne contre le mildiou et l'excoriose, mais aussi pour celui des agrumes, des arbres fruitiers, de certains légumes et du houblon. La substance active se présente sous forme d'une poudre incolore hydrosoluble non volatile.

Le fosétyl-aluminium est légèrement irritant pour la peau et très irritant pour l'œil : en effet, au contact de la sueur et de l'eau muqueuse, il est hydrolysé en acide hypophosphoreux et en éthanol. Les tests de sensibilisation chez le cobaye sont négatifs. Sa toxicité aiguë est extrêmement faible,

Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-réponse : Augmentation de l'aluminium sérique chez un viticulteur porteur d'une RCH	1-2
Intoxication aiguë par le topiramate	2-3
Antalgique de pallier II au cours de l'allaitement	3
Contraception chez la femme épileptique traitée	4
Fiche technique : Le fomépizole, antidote des intoxications par le méthanol et l'éthylène glycol	

comme en témoigne la valeur très élevée de la DL₅₀ par voie orale chez le rat, supérieure à 5800 mg/kg. La DL₅₀ par voie dermale chez le lapin est supérieure à 3200 mg/kg, reflet d'une faible pénétration percutanée, estimée in vitro entre 0,02 et 0,2 % de la dose déposée sur les téguments. En administration répétée par voie orale, la dose sans effet est de 1450 mg/kg chez le rat - ce qui est considérable - et de 298 mg/kg chez le chien ; il n'y a pas d'accumulation d'aluminium chez les animaux traités. En ont été déduites une dose journalière acceptable (DJA) pour l'homme de 3 mg/kg et des limites maximales de résidus (LMR) dans les denrées comprises entre 1 et 120 mg/kg selon les cultures. Aucune publication ne fait état d'effet indésirable du fosétyl-aluminium chez les travailleurs exposés, en milieu agricole comme en secteur industriel de production. En particulier, une augmentation de la charge corporelle en aluminium n'est pas signalée ; elle n'a cependant peut-être pas été spécifiquement recherchée... Elle apparaît cependant improbable au vu des caractéristiques physicochimiques et toxicocinétiques de la molécule.

En ce qui concerne ce patient, son exposition professionnelle au fongicide est très faible (port de gants et d'un masque lors de la préparation de la bouillie, pulvérisation en tracteur à cabine fermée, ventilée et filtrée, douche en fin de traitement) et n'explique pas l'élévation de l'aluminémie. En revanche, la rectocolite conduit vraisemblablement à la prise répétée de pansements digestifs, dont certains contiennent de fortes doses d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium (Maalox®, Phosphalugel®...), bien absorbés par une muqueuse digestive altérée. Ainsi, un traitement à posologie usuelle par un médicament anti-acide gastrique à base d'hydroxyde d'aluminium conduit à l'ingestion quotidienne de 500 à 5000 mg d'aluminium élémentaire, multipliant par deux le taux sérique du métal (inférieur à 10 µg/l en population générale), sans effet indésirable particulier à court comme à long terme lorsque la fonction rénale est normale. Près d'une dizaine d'études épidémiologiques (mortalité et cas-témoins) ont notamment démontré l'absence de lien entre consommation prolongée d'anti-acides à base d'aluminium et risque de maladie d'Alzheimer.

F. Testud

Intoxication aiguë par le topiramate

Le topiramate (Epitomax° 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg), commercialisé depuis 1997, est un antiépileptique de type monosaccharide sulfamate-substitué. Outre son indication dans l'épilepsie, il est prescrit dans le traitement prophylactique de la crise migraineuse. Son action antiépileptique repose sur un blocage des canaux sodium voltage-dépendants, sur l'inhibition de l'activité excitatrice du glutamate et sur des effets de type GABAergique. Après une augmentation progressive de la posologie, les doses usuelles d'entretien chez l'adulte sont généralement comprises entre 100 et 600 mg/j mais des doses de 1000 mg/j sont parfois nécessaires. L'adaptation de la posologie est dictée par la réponse clinique et ceci en raison d'une mauvaise corrélation avec les taux plasmatiques ne permettant pas de déterminer de fourchette thérapeutique. Le dosage plasmatique n'a d'autre intérêt que celui de confirmer un éventuel surdosage ; la C_{max} (obtenue aux environs de 2 à 4 heures), varie de 1,73 à 28,7 mg/l pour des prises uniques variant de 100 à 1200 mg. La demi-vie d'élimination est de 20 à 30 heures.

Les principaux effets indésirables du topiramate sont d'ordre neuro-psychiatrique (sommolence, agitation, hallucinations, troubles de l'humeur...). Par ailleurs, le topiramate inhibe l'anhydrase carbonique rénale, ce qui conduit à l'élimination urinaire de bicarbonate et de potassium au détriment des chlorures et favorise la formation de néphrolithiase. La diminution des bicarbonates est généralement légère à modérée (en moyenne, égale ou supérieure à 4 mmol/l, à la dose de 100 mg/j) ; elle survient principalement en début de traitement. Bien que rares, des acidoses métaboliques hyperchlorémiques ont été rapportées. Enfin, il faut souligner que les données expérimen-

tales sont en faveur d'un effet pro-convulsivant paradoxal de la molécule.

Les cas d'intoxication aiguë publiés sont peu nombreux. Trois cas de convulsions et/ou de mal épileptique dans les 2 heures suivant l'ingestion ont été rapportés : un patient de 38 ans sans antécédent notable a présenté 3 crises convulsives avec acidose métabolique compensée (pH 7,34 et bicarbonates = 17,3 mmoles/l) dans les suites de l'ingestion de 2500 mg de topiramate ; deux patients épileptiques traités ont présenté un état de mal convulsif suivi d'une acidose métabolique prolongée (5 à 6 jours) pour des doses de 20 et 40 g. Une publication rapporte une tentative de suicide restée asymptomatique chez une femme de 24 ans, épileptique traitée, ayant ingéré 4000 mg de topiramate. Une analyse rétrospective américaine portant sur 184 intoxications volontaires mentionne principalement la survenue de somnolence, vertiges, agitation et troubles digestifs (nausées, vomissements). Aucune convulsion n'a été rapportée. Un seul cas de coma avec acidose est mentionné.

Entre novembre 1999 et août 2005, le Centre Antipoison de Lyon n'a reçu que 9 appels relatifs à une intoxication volontaire par le topiramate. Sur les 8 appels documentés, 5 patients ayant ingéré de 700 à 4000 mg n'ont présenté qu'une somnolence, 2 patients ayant ingéré une quantité indéterminée ont présenté un coma avec acidose métabolique dans un contexte d'intoxication polymédicamenteuse associant des toxiques favorisant la survenue d'une acidose (kétoprofène pour l'un et acide valproïque pour l'autre). Enfin, une patiente épileptique traitée a convulsé dans les heures suivant l'ingestion de 12 g de topiramate.

En conclusion, l'intoxication aiguë par le topiramate est généralement bénigne, mais la possibilité de convulsions, de survenue précoce, impose une surveillance hospitalière de quelques heures, notamment en cas d'ingestion massive. La survenue d'une acidose métabolique paraît exceptionnelle lors

des intoxications aiguës, mais elle devra être recherchée en cas de détérioration clinique ou en présence de facteur associé pouvant potentialiser les effets de la réduction des bicarbonates induite par le topiramate.

C. Payen

Antalgiques de palier II au cours de l'allaitement

Les antalgiques de palier II se répartissent en dérivés opioïdes faibles (codéine, dihydrocodéine, dextropropoxyphène, tramadol) et non opioïdes (néfopam). Leur niveau d'évaluation et leur innocuité par rapport à l'allaitement sont variables.

La **codéine** a une demi-vie courte (2 à 4 heures) et passe peu dans le lait. Après absorption, une faible quantité (5 à 10 %) est métabolisée en morphine, responsable de l'effet antalgique, et dont la demi-vie est également courte (2 à 3 heures). Le passage dans le lait de la morphine est très limité et les faibles quantités obtenues après métabolisme de la codéine ne sont *a priori* pas susceptibles d'exposer les nourrissons à des quantités significatives. Néanmoins, quelques cas d'effets indésirables (apnée, bradycardie, somnolence) ont été rapportés chez des nourrissons allaités par des mères traitées par de la codéine, en particulier pour des doses quotidiennes supérieures à 240 mg. Signalons aussi le cas exceptionnel, récemment publié, d'une mère traitée par 120 mg/j de codéine après une épisiotomie, dose réduite à 60 mg/j en raison de signes d'imprégnation morphinique maternelle (somnolence et constipation). Elle poursuit néanmoins l'allaitement de son nourrisson. Quelques jours plus tard, le nouveau-né présente un teint grisâtre et une diminution de la prise de lait. Il est retrouvé mort au 13^e jour. Les prélèvements post-mortem indiquent des concentrations très élevées de morphine (70 ng/ml). Une analyse familiale a mis en évidence un profil métaboliseur ultra-rapide du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), responsable du métabolisme de la codéine en morphine. Ceci explique les concentrations plasmatiques importantes en morphine retrouvées chez le nourrisson. Ce polymorphisme du CYP2D6 concerne 1 à 10 % de la population européenne (fréquence moindre en Europe du Nord), et atteint 20 à 29 % dans les populations d'Afrique et du Moyen-Orient.

La **dihydrocodéine** a une faible biodisponibilité par voie orale ; elle est métabolisée en dihydromorphine, responsable de l'activité antalgique. On ne dispose d'aucune donnée concernant le passage dans le lait de ces deux molécules.

Les concentrations maximales de **dextropropoxyphène** retrouvées dans le lait sont faibles et peu susceptibles de conduire à des taux sanguins toxiques pour l'enfant. Toutefois, une accumulation dans le lait et chez le nourrisson est possible en raison de la longue demi-vie du dextropropoxyphène (2 à 26 heures) et de son métabolite actif (30 à 36 heures). Des cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons allaités par des mères traitées à dose thérapeutique. Enfin, le dextropropoxyphène n'est pas habituellement utilisé chez les nourrissons, et son profil de tolérance dans cette population n'est pas connu.

Les données concernant le **tramadol** sont très limitées. Chez une patiente, on a calculé que la quantité totale de tramadol et de son métabolite actif excrétée dans le lait pendant une période de 16 heures, suivant l'administration d'une dose de 100 mg par voie intraveineuse, était respectivement de 0,1 % et 0,02 % de la dose maternelle. Ainsi, un enfant allaité sur 24 heures après une prise maternelle de 100 mg recevrait au maximum 0,15 mg de tramadol, ce qui est bien inférieur à la posologie pédiatrique minimale utilisée au cours des essais cliniques (4 mg/kg/24 h). Une seconde étude confirme la présence de concentrations très faibles de tramadol dans des échantillons de lait collectés 10 heures après l'administration orale ou intraveineuse d'une dose de 50 mg, les quantités supposées ingérées par le nourrisson étant comparables à celles de l'étude précédente. Il faut cependant souligner que ces évaluations ont été réalisées après une prise unique et ne permettent pas de quantifier l'exposition d'un nourrisson lors de prises répétées ou d'un traitement avec les formes à libération prolongée.

Le **néfopam** passe peu dans le lait maternel. Il est absorbé par voie orale, mais la quantité maximale ingérée par le nourrisson est faible ; elle a été estimée à 0,05 mg/kg/jour, soit moins de 3 % de la dose maternelle rapportée au poids. Néanmoins, les effets anticholinergiques du néfopam peuvent être responsables d'une inhibition de la lactation et d'effets indésirables chez le nourrisson.

En pratique, si un antalgique de palier II est nécessaire, la codéine peut être prescrite chez des mères qui souhaitent allaiter, sauf si le nourrisson a présenté des signes de détresse respiratoire à la naissance. En raison des risques potentiels précédemment évoqués, un tel traitement nécessite cependant de respecter différentes précautions : l'utilisation de doses inférieures à 120 mg/j, la limitation de la durée du traitement (par exemple, 3-4 jours au maximum), l'observation du nourrisson à la recherche de signes cliniques pouvant évoquer une imprégnation (somnolence, difficultés à l'allaitement, signes respiratoires) en cas d'administration répétée, et l'aptitude de la mère à surveiller l'apparition de ces signes. Par ailleurs, si la mère présente elle-même des signes d'imprégnation morphinique (somnolence, constipation...), une suspension de l'allaitement est souhaitable. En cas d'échec ou d'intolérance à la codéine, le dextropropoxyphène ou le tramadol peuvent être utilisés, en privilégiant les formes à libération immédiate, sous surveillance clinique des signes d'imprégnation (somnolence pour le dextropropoxyphène, vomissements pour le tramadol). Le tramadol ne devra pas être administré en cas d'antécédents de convulsions chez le nourrisson. Enfin, le néfopam ne paraît acceptable qu'en cas d'administration ponctuelle.

N. Bernard

Contraception chez la femme épileptique traitée

Bien que les œstrogènes exercent plutôt un effet proconvulsivant et la progestérone un effet anticonvulsivant, la contraception hormonale ne semble pas avoir d'impact démontré sur l'épilepsie en termes de fréquence de survenue ou de sévérité des crises. Le problème du choix d'une méthode contraceptive chez une femme épileptique résulte donc principalement du risque d'échec de la contraception hormonale en raison des interactions médicamenteuses avec des anti-épileptiques (AE) qui sont inducteurs enzymatiques. Les données disponibles pour répondre à cette question sont de faible niveau de preuve et essentiellement fondées sur l'expérience des cliniciens ou des avis d'experts.

Impact des anti-épileptiques sur les différentes méthodes contraceptives

Quel que soit l'AE, les méthodes contraceptives qui conservent leur efficacité de base sont les dispositifs intra-utérins (au cuivre ou au levonorgestrel) et les méthodes mécaniques (préservatifs, spermicides, diaphragmes et capes cervicales).

Si l'AE n'est pas inducteur enzymatique, toutes les méthodes, y compris les méthodes hormonales, sont utilisables.

Les AE inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytone, phénobarbital, phénytoïne, primidone), et à un moindre degré, le topiramate (pour des doses ≥ 200 mg/j) augmentent le métabolisme hépatique des estroprogestatifs. La diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte peut rendre inefficace le contraceptif hormonal, mais le risque d'échec est difficilement prévisible d'une femme à l'autre en raison des variations interindividuelles importantes des taux circulants des stéroïdes hormonaux. Il est donc habituel de recommander une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant le traitement et le cycle suivant. Plus précisément :

- **les progestatifs seuls** (pilules progestatives et implants) sont fortement déconseillés en raison du risque élevé d'échec de contraception. En contraception d'urgence, le lévonorgestrel est également affecté par cette induction enzymatique et l'utilisation d'un deuxième comprimé à 12 heures d'intervalle doit être proposée.

- **l'acétate de médroxyprogestérone** (Depoprovera®), progestatif injectable, ne semble pas être affecté par l'induction enzymatique. Son utilisation est donc possible, mais certains auteurs recommandent toutefois de raccourcir le rythme des administrations de 12 à 10 semaines.

- **les estroprogestatifs** sont généralement déconseillés, car on ne connaît pas la dose d'estrogène efficace chez une patiente donnée. Leur utilisation reste possible à condition d'utiliser une pilule fortement dosée en estrogènes (au minimum 50 µg). Si des saignements persistent au cours du cycle, il est recommandé d'augmenter la posologie d'estrogènes à 75 µg, voire plus. Il est également possible de poursuivre la prise de pilule pendant 3 mois consécutifs et de respecter un intervalle de 4 jours entre 2 cycles de 3 mois. Pour les premiers cycles, l'association à une autre méthode contraceptive (préservatifs...) est préférable.

Cas particulier de la lamotrigine

Les contraceptifs hormonaux (estroprogestatifs et progestatifs seuls) peuvent augmenter le métabolisme de la lamotrigine en induisant des enzymes de conjugaison responsables de son élimination. Après instauration d'une contraception orale, la concentration de lamotrigine peut diminuer rapidement, de moitié environ. Ce phénomène est rapidement réversible à l'arrêt de la contraception et peut être à l'origine de modifications significatives des concentrations en lamotrigine en fonction de la période du cycle (période sous pilule versus période d'intervalle libre entre 2 plaquettes). Des publications indiquent aussi une modification de l'équilibre clinique des patientes recevant cette association. En revanche, l'efficacité de la contraception hormonale ne semble pas être affectée par la lamotrigine, comme l'a montré une étude réalisée chez 16 femmes recevant 300 mg/j de lamotrigine et une association d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel.

En pratique, l'instauration d'une contraception hormonale chez une patiente bien équilibrée par la lamotrigine nécessite une surveillance clinique et éventuellement biologique en raison d'un risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de l'antiépileptique.

Une augmentation de la posologie antérieure de lamotrigine peut être nécessaire. Dans ce cas, il faudra aussi penser à diminuer la posologie de lamotrigine à l'arrêt de la contraception.

En revanche, il faut absolument déconseiller l'initiation d'une contraception hormonale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.

I. Bruyère, T. Vial

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°35, Septembre 2007

Le Fomépipole : antidote des intoxications par le méthanol et l'éthylène glycol

Rappel sur les intoxications par le méthanol et l'éthylène glycol

Fiche Technique de Toxicovigilance

Les intoxications aiguës sont presque exclusivement secondaires à une absorption orale.

Le *méthanol* (ou alcool méthylique) est utilisé comme solvant, carburant, matière première dans l'industrie chimique. Il entre dans la composition de quelques produits d'entretien pour automobiles (lave glace), mais c'est surtout dans l'alcool à brûler qu'on le retrouve, faiblement concentré dans les alcools à brûler d'origine française et presque pur dans ceux d'origine espagnole ou belge. Enfin, il peut être introduit frauduleusement (ou accidentellement) dans des alcools frelatés (pastis) ou de fabrication artisanale. L'*éthylène glycol* (EG) est principalement employé comme antigel (circuits de refroidissement automobile et de chauffage, lave-glace). Il est aussi utilisé comme intermédiaire de synthèse dans l'industrie et comme co-solvant d'un grand nombre de préparations d'usage varié. De saveur sucrée, il a été source d'intoxications accidentelles sévères jusqu'à l'introduction d'un amérisant, en particulier dans les antigels pour automobile, habituellement fortement concentrés en EG.

Toxicocinétique

Méthanol et EG ont une absorption digestive rapide (pic plasmatique < 2 h). La demi-vie plasmatique, variable en fonction des taux initiaux, est de 3 à 8,6 heures pour l'EG et de 3 à 24 heures pour le méthanol. Elle est allongée en cas d'inhibition de leur métabolisme. La toxicité du méthanol et de l'EG est essentiellement liée à production de métabolites, principalement au cours de leur biotransformation hépatique par l'alcool déshydrogénase (ADH), puis l'aldéhyde-déshydrogénase (ALDH).

Les demi-vies d'élimination des acides glycolique et oxalique sont respectivement de 51 heures et de 33 heures. La demi-vie plasmatique des formates est de 20 heures. La fraction non métabolisée et les métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire. En raison de l'apparition retardée des métabolites et de leur demi-vie, leur dosage (de réalisation cependant moins courante que le dosage de l'EG et du méthanol) peut avoir un intérêt diagnostique lors d'une prise en charge tardive ; cependant, la confirmation retardée d'une intoxication par l'EG se fait plus couramment par la recherche des cristaux d'oxalate urinaire (présents dans 50 % des cas), de pratique plus accessible.

Doses toxiques

Pour l'EG, on estime généralement que l'ingestion de 0,1 à 2 ml/kg est suffisante pour produire une intoxication aiguë. Pour le méthanol, une dose de 30 ml est potentielle mortelle.

Manifestations cliniques

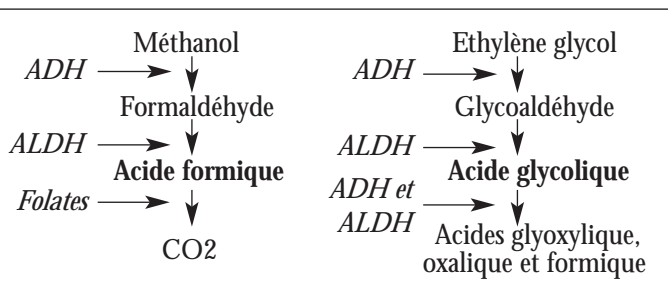
A la phase initiale, ces intoxications se manifestent en quelques heures, le plus souvent par des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et une dépression généralement modérée du SNC. Après une période de latence (12 à 24 heures), l'importance des signes cliniques (polypnée, troubles de la conscience, parfois convulsions) est le reflet de la sévérité d'une acidose métabolique à trou anionique élevé (>16 mmol/l). Les intoxications par EG et méthanol diffèrent par leur toxicité spécifique d'organe : le méthanol est fréquemment responsable de troubles de la vue (mydriase, vision floue, amputation du champ visuel, cécité) pouvant apparaître dès la phase initiale alors que l'EG est responsable d'une insuffisance rénale, parfois anurique, d'intensité maximale à J2-J3. L'évolution peut conduire au décès ou causer des séquelles irréversibles, notamment ophtalmologiques pour le méthanol et rénales pour l'EG.

Le tableau clinique initial comme son évolution peuvent être fortement influencés par une co-ingestion d'éthanol ; si celle-ci peut majorer les troubles de la conscience, elle retarde l'apparition de l'acidose et peut en réduire la sévérité.

Principes du traitement

En raison de la rapidité d'absorption, l'évacuation digestive n'est pas conseillée. De plus, ces molécules ne sont pas adsorbées par le charbon végétal activé.

Outre le traitement symptomatique, comprenant notamment la correction de l'acidose, la prise en charge vise principalement à inhiber le métabolisme du méthanol et de l'EG afin de limiter la production des métabolites à l'origine des manifestations toxiques. Cette inhibition est



L'acide formique et l'acide glycolique sont responsables d'une acidose avec augmentation du trou anionique. Les formates, dont la pénétration cellulaire est favorisée par l'acidose, seraient à l'origine de la toxicité oculaire du méthanol. L'acide oxalique issue de la métabolisation terminale de l'éthylène glycol précipite sous forme de cristaux d'oxalate de calcium à l'origine d'une insuffisance rénale.

obtenue par l'administration de substances capables, par un mécanisme compétitif, de bloquer l'action de l'alcool-déshydrogénase. Cette inhibition compétitive a longtemps été réalisée par l'administration d'éthanol par voie veineuse (Curéthyl®). Cependant, le maintien (de façon parfois prolongée) d'une éthanolémie au moins égale à 1 g/l est souvent difficile à réaliser ; par ailleurs, cette intoxication éthylique volontaire n'est pas dénuée de risque, notamment chez l'enfant. De fait, l'antidote de choix est actuellement le 4-méthylpyrazole (Fomépizole®).

En raison de l'efficacité habituelle de ce traitement, les indications de l'hémodialyse sont de plus en plus restreintes ; elles se limitent habituellement à la correction d'une insuffisance rénale ou d'une acidose métabolique non contrôlée par l'apport de bicarbonate. Toutefois, la constatation de signes majeurs de gravité (coma) associés à des taux sanguins d'EG ou de méthanol > 500 mg/l justifie le recours à l'hémodialyse. Elle peut encore être envisagée face à une cinétique d'élimination anormalement prolongée, notamment pour le méthanol (vitesse de décroissance de la méthanolémie < 0,1 g/l par 24 heures), afin de réduire la durée de prise en charge.

Le fomépizole (Fomépizole AP-HP®)

Mode d'action

Le fomépizole est un inhibiteur compétitif de l'alcool-déshydrogénase. Il bloque la formation des métabolites de l'EG et du méthanol qui sont à l'origine des manifestations toxiques. Il modifie la cinétique de l'EG et du méthanol en allongeant la demi-vie plasmatique jusqu'à 10-16 heures pour l'EG et 54-70 heures pour le méthanol. L'EG est alors éliminé sous forme inchangée par voie urinaire et le méthanol, sous forme inchangée par voies pulmonaire et urinaire, protégeant ainsi l'organisme intoxiqué des effets nocifs des métabolites qui ne sont plus formés.

Indications

Le fomépizole doit être débuté le plus précocement possible lors de toute suspicion "raisonnable" d'intoxication par méthanol ou EG. Cette suspicion repose sur les doses supposées ingérées (nature du produit impliqué et circonstances) et/ou l'existence d'une symptomatologie évocatrice et/ou la constatation d'une acidose métabolique à trou anionique élevé.

En cas d'intoxication probable, l'administration de fomépizole doit être débutée avant l'obtention du résultat des dosages sanguins de méthanol ou d'EG, *a fortiori* si l'obtention de ces résultats risque d'être différée.

En cas de dose supposée ingérée faible chez un patient asymptomatique ou d'intoxication éthylique associée, l'initialisation du traitement est généralement conditionnée par le résultat des dosages sanguins.

Un dosage sanguin d'EG > 200 mg/l (3,2 mmol/l) ou de méthanol > 200 mg/l (6,4 mmol/l), impose l'administration de fomépizole (*a fortiori* chez un patient ayant une éthanolémie < 1 g/l). Ces dosages doivent être interprétés en fonction du délai entre le prélèvement et l'intoxication et/ou de l'existence de signes biologiques : un taux relativement bas peut être observé à la suite d'une prise toxique minime récente, mais aussi d'une intoxication grave et ancienne (l'ancienneté pouvant être appréciée par le retentissement biologique).

L'intoxication par alcool à brûler d'origine française (< 15 % de méthanol et 80 % d'alcool éthylique) ne justifie habituellement pas le recours au fomépizole. L'ingestion

accidentelle de quantités modérées n'entraîne pas d'intoxication. Les conséquences de l'intoxication volontaire par de grandes quantités restent généralement limitées du fait de la présence concomitante d'éthanol (qui inhibe la métabolisation du méthanol), mais aussi en raison des circonstances habituelles de survenue (alcoolique chronique en état de manque). Des méthanolémies élevées et prolongées ont été rapportés sans conséquence notable chez l'alcoolique chronique malgré des éthanolémies abaissées au-dessous de 1 g/l (la demi-vie de l'éthanol étant beaucoup plus courte que celle du méthanol). L'éventualité d'une induction de voies métaboliques différentes n'entraînant pas la production de métabolites toxiques, chez l'éthylique chronique, a été évoquée par différents auteurs.

Posologie et mode d'administration

Le fomépizole s'utilise en IV lente, dilué dans 250 ml d'une solution de NaCl à 0,9 % ou glucosé à 5 %. La dose de charge est de 15 mg/kg, administrée sur 30 à 45 minutes. Elle est suivie de doses d'entretien de 10 mg/kg toutes les 12 heures. En cas d'intoxication par l'EG, un schéma de dose dégressive est proposé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (cf. dictionnaire Vidal). En cas d'hémodialyse, l'administration de la dose de charge sera suivie d'une perfusion continue de 1 mg/kg/heure pendant toute la durée de l'hémodialyse. Son arrêt est conditionné par l'évolution des dosages sanguins de méthanol et d'EG (une conférence de consensus américaine retient une méthanolémie < 200 mg/l).

Bien que le fomépizole n'ait pas d'AMM pédiatrique, son administration aux mêmes posologies que l'adulte doit être préconisée en raison de sa sécurité d'utilisation comparativement aux risques de l'alcoolisation chez l'enfant.

Sécurité d'utilisation

Cet antidote est habituellement très bien toléré. L'élimination urinaire de l'EG et du méthanol sous forme inchangée peut cependant être à l'origine d'une polyurie osmotique justifiant le maintien d'une hydratation suffisante (orale ou veineuse).

A l'exception d'une allergie connue aux dérivés pyrazolés, il n'existe aucune contre-indication à l'administration de fomépizole. La seule surveillance éventuellement préconisée est celle des transaminases, notamment chez l'insuffisant hépatique. La prise d'alcool ne contre-indique pas l'administration de fomépizole, mais l'éthanol est à lui seul un antidote efficace pour autant que l'éthanolémie ne s'abaisse pas au-dessous de 1 g/l.

Le fomépizole est aujourd'hui l'antidote de choix des intoxications par EG ou méthanol. L'alcoolisation dont l'équilibration est difficile et les risques toxiques avérés devrait être définitivement abandonnée en dehors de situations d'exception (comme une rupture de stock !).

C. Pulce, C. Payen

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGI_{tox}