

**Insuffisance rénale et molécules dialysables en toxicologie**

D<sup>re</sup> Jessie Beaulieu  
Néphrologue  
Résidente 6 soins intensifs

Jolène Moreau  
Infirmière clinicienne CAPQ  
2022

Centre antipoison du Québec

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale Québec

© CIUSSS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

**Centre antipoison du Québec (CAPQ) :**  
**1 800 463-5060**  
<https://www.ciuiss-capitalnationale.gouv.qc.ca/antidotes>

**GUIDE CANADIEN DES ANTIDOTES EN TOXICOLOGIE D'URGENCE**

en collaboration avec Canadian Association of Poison Control Centres / Association canadienne des centres antipoison

© CIUSSS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

**Objectifs**

À la fin de cette activité, l'apprenant sera en mesure de :

- Détailler le diagnostic de l'atteinte rénale en présence de différentes toxines
- Décrire les principes reliés à l'évaluation, à la décontamination et à la prise en charge du patient présentant une toxicité à une substance dialysable
- Discuter les indications de l'épuration extracorporelle en toxicologie
- Proposer une prise en charge appropriée en fonction des diverses présentations cliniques

© CIUSSS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

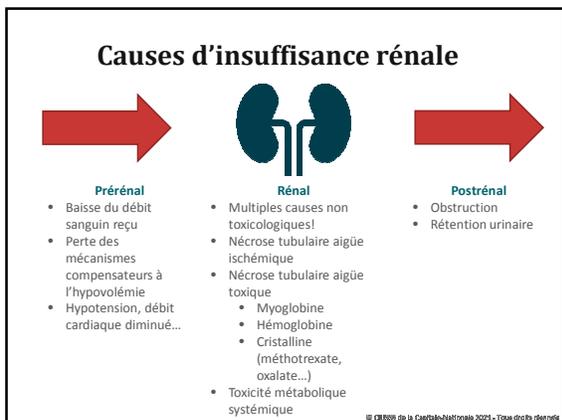
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### Causes d'insuffisance rénale



**Comment faire la différence en toxicologie?**

- Éliminer l'obstruction : mettre une sonde
- Hydrater
- Surtout : **mesurer la fonction**

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Mesure de la fonction rénale

- Deux façons de le faire en aigu :
  - Créatinine
    - Produit par les muscles et éliminé totalement au niveau rénal
    - Sa production dépend de la masse musculaire; les valeurs attendues sont différentes d'une population à l'autre
    - C'est un marqueur de dysfonction rénale qui apparaît à retardement
  - Diurèse
    - Imparfait, car influencé par plusieurs facteurs : volémie, présence de sonde urinaire ou non (mictions perdues), insuffisance rénale
    - Le plus fiable en aigu : quand le patient n'urine pas, peu importe la créatinine, il est en insuffisance rénale

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Utilité de la fonction rénale

- Affecte grandement la clairance de plusieurs xénobiotiques
- Change le seuil auquel on pense à la dialyse (ou autre épuration extracorporelle) dans un contexte d'intoxication
- Donne parfois un indice sur la toxine impliquée, mais le plus souvent sur l'état global et la gravité de l'intoxication du patient
  - Exemple : alcools toxiques
  - Exemple : acétaminophène

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

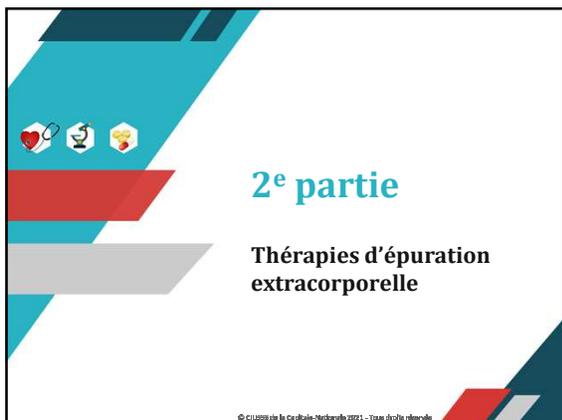
---

---

---

---

---



---

---

---

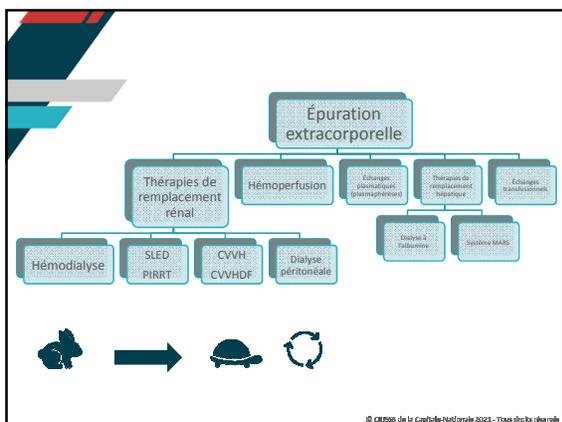
---

---

---

---

---



---

---

---

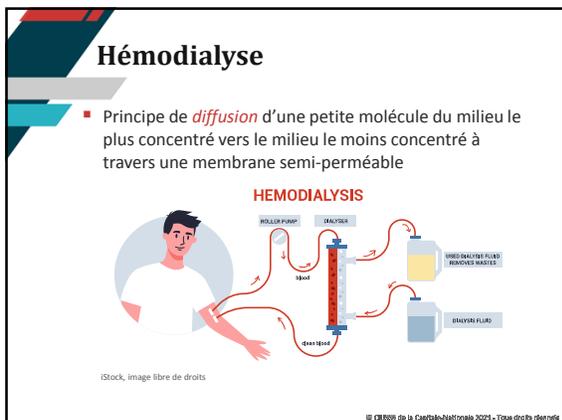
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### Hémofiltration (CVVH)

- Principe de *convection* qui « échange » l'eau plasmatique du patient contre un liquide de remplacement, duquel on contrôle la composition

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hémoperfusion

- On fait circuler le sang dans un circuit d'hémodialyse, mais le filtre est en fait une cartouche de charbon activée
- Rationnelle : on peut absorber l'albumine et les molécules fortement liées aux protéines
- Multiplés effets indésirables
  - Hypoalbuminémie
  - Thrombopénie
  - Clairance d'autres molécules imprévisible
  - Coût \$\$\$\$\$\$
  - Expertise du personnel limitée, car peu utilisée

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Épuration extracorporelle

- Thérapies de remplacement rénal
  - Hémodialyse
  - SLED PIRRT
  - CVVH CVVHDF
  - Dialyse péritonéale
- Hémoperfusion
- Echanges plasmatiques (plasmaphèreses)
- Thérapies de remplacement hépatique
  - Dialyse à l'albumine
  - Système MARS
- Echanges transfusionnels

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Facteurs affectant la dialysabilité

**Caractéristiques moléculaires :**

- Faible poids moléculaire
- Faible liaison aux protéines (ou fraction libre assez importante)
  - Varie selon la quantité ingérée
- Faible clairance endogène
  - Varie selon la fonction rénale du patient
- Hydrosoluble
- Petit volume de distribution
  - Peut varier dans le temps, dépend du délai de l'ingestion

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Facteurs affectant la dialysabilité

**Caractéristiques techniques :**

- Filtres utilisés
  - Beaucoup de littérature avec les filtres à la cellulose, qui n'existent plus, et les filtres de bas flux
- **Cathéters** (influence le débit, recirculation)
- Débit sanguin, débit du dialysat
- **Coagulation dans le circuit**
  - Entraîne baisse de débit, ou arrêt pour changer les circuits
  - On aime beaucoup les anticoaguler!
- Temps de dialyse

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Facteurs affectant la dialysabilité

**Considérations pratiques :**

- Temps après l'exposition et volume de distribution  
ex. : Paraquat
- Disponibilité d'un antidote (ou pas)  
ex. : Acétaminophène
- Toxicité de la molécule  
ex. : vitamine C, certains anticonvulsifs

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

**EXTRIP**  
*Extracorporeal Treatments In Poisoning  
workgroup*

<https://www.extrip-workgroup.org/>

**Objectifs :**

- Faire des revues systématiques de la littérature sur l'utilisation des thérapies d'épuration extracorporelles en toxicologie
- Émettre des recommandations sur l'utilisation des thérapies extracorporelles, incluant les indications, le choix de la modalité et les critères de cessation
- Établir des guides de pratique sur la publication des données en épuration extracorporelle des intoxications

© CURSES de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

**Sujets révisés par EXTRIP**

Abordés dans ce webinaire	Abordés dans un autre webinaire	Non abordés	Traitement extracorporel non recommandé
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Théophylline</li> <li>▪ Lithium</li> <li>▪ Acide valproïque</li> <li>▪ Carbamazépine</li> <li>▪ Phénytoïne</li> <li>▪ Metformine</li> <li>▪ Baclofène</li> <li>▪ Bêta-bloqueurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acétaminophène</li> <li>▪ Barbituriques</li> <li>▪ Éthylène glycol</li> <li>▪ Méthanol</li> <li>▪ Salicylates</li> <li>▪ Bêta-bloqueurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thallium</li> <li>▪ Amatoxine</li> <li>▪ Gabapentine/pré gabaline</li> <li>▪ Méthotrexate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bloqueurs des canaux calciques</li> <li>▪ Digoxine</li> <li>▪ Isoniazide</li> <li>▪ Quinine/chloroquine</li> <li>▪ Antidépresseurs tricycliques</li> </ul>

© CURSES de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

## 3<sup>e</sup> partie

### Prise en charge d'intoxications potentiellement dialysables

© CURSES de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---



### Méthylxanthines : Théophylline (et caféine)



Image libre de droits

© OMS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Théophylline et caféine

- Petites molécules
- 50 % liaison protéique (théophylline)  
30 % liaison protéique (caféine)
- Volume de distribution 0,5 L/kg (théophylline)  
Volume de distribution 0,7L/kg (caféine)
- Demi-vie chez l'adulte (théophylline) 8 - 10 h  
Demi-vie chez l'adulte (caféine) 2,5 - 4,5 h
- Clairance endogène 40 - 60 mL/min en thérapeutique, mais diminue en intoxication

© OMS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Théophylline

- Métabolisme un peu imprévisible, car diffère d'une personne à l'autre en raison des comorbidités et des expositions
  - Inducteurs de CYP1A2 : tabagisme, phénytoïne, phénobarbital...
  - Inhibiteurs de CYP1A2 : macrolides, cimétidine, contraceptifs oraux...
- Métabolisme qui change et qui devient d'ordre zéro passé une concentration de 333 mcml/L
- Métabolisme différent en aigu et en chronique

© OMS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Théophylline

- Provoque une relâche des catécholamines endogènes avec une action agoniste  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , et action antagoniste de l'adénosine
- À haute dose, inhibition de la phosphodiesterase
  - Acidose métabolique, lactates  $\uparrow$ , hyperthermie
- Toxidrome qui rappelle sympathicomimétique, mais avec quelques différences :
  - Beaucoup de nausées/vomissements
  - Hypotension plutôt qu'hypertension
  - Multiples tachyarythmies, réfractaires à l'adénosine
  - Hyperglycémie, hypokaliémie
  - Irritabilité neuro, céphalée, convulsions, status epilepticus *réfractaire*

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### M. Théo Filion

Homme de 82 ans connu MPOC, HTA se présente en TSVP stable sans réponse à l'adénosine.

FR : 24/min	FC : 210
TA : 95/55	Sat. 91 % aa
Temp. : 37,8 °C	Glyc. : 12
Laboratoires s/p sauf créat. 104	
Théophyllinémie à 160 mcml/L	

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Collecte de données – éléments spécifiques

- ABCDE
- Médication usuelle (CYP1A2), tabagisme, prise de théophylline chronique

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prise en charge

- Traitement de soutien
  - Ondansétron, ranitidine
  - Réplétion volémique ou phényléphrine pour hypotension
  - Benzos pour convulsions
- Traitement de la toxicité
  - Diminuer l'absorption : charbon activé
  - Changer la distribution : ?
  - Changer le métabolisme : éviter inhibiteurs CYP1A2
  - Augmenter l'élimination :
    - Charbon répété ad théophyllinémie < 150 mcml/L et selles noires (enjeu : les patients vomissent...)
    - Hémodialyse
  - Changer la dynamique :
    - Esmolol (Diltiazem si BB contrindiqué)

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Indications de dialyse

**Recommandé si :**

- Théophyllinémie > 555 mcml/L avec ingestion aiguës
- Convulsions
- Arythmies menaçant la vie
- Choc
- Théophyllinémie qui augmente malgré thérapie appropriée de décontamination
- Détérioration clinique malgré thérapie de support

**Suggéré si :**

- Théophyllinémie > 333 mcml/L en exposition chronique, > 278 mcml/L chez enfant < 6 mois ou adulte > 60 ans
- Impossible de décontaminer au charbon

**Autre :**

- Continuer charbon pendant la dialyse

Ghannoum, Clin Toxicol, 2015 © CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Lithium



Image libre de droits

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

**Lithium**

- Index thérapeutique étroit : 0,6 - 1,0 mmol/L
- Volume de distribution : 0,7 - 0,9 L/kg
  - Mais immédiatement postingestion; 0,5 L/kg
  - Apparition dans le SNC 24 h après apparition sérique
- Pas de transformation métabolique
- Éliminé à 95 % dans les urines
- Filtré puis 80 % réabsorbé majoritairement dans le tubule proximal, un peu dans l'anse de Henlé
- La réabsorption rénale du lithium dépend directement de la réabsorption du sodium, car ils utilisent les mêmes transporteurs!
- Lié directement à la présence endogène d'angiotensine II

© OMS 2019 de la Carte Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

**Lithium**

- Facteurs de risque de toxicité :
  - Diminution de l'apport en Na<sup>+</sup>
  - Thiazides
  - Déplétion volémique
  - Âge avancé
  - Insuffisance cardiaque
  - AINS
  - Insuffisance rénale
- Toxicité varie selon l'imprégnation tissulaire

© OMS 2019 de la Carte Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

**Lithium**

- Aiguë : nausées, vomissements, diarrhées, faiblesse, manifestations neurologiques tardives
- Chronique : prédominance de signes et symptômes neurologiques
  - Tremblements
  - Fasciculations, hyperréflexie, clonus
  - Dysarthrie, nystagmus, ataxie
  - Confusion, coma, convulsions

© OMS 2019 de la Carte Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Lithium

- Autres signes et symptômes :
  - Anomalies à l'ECG :
    - Bradycardie, anomalies du sinus
    - Aplatissement ou inversion des ondes T
    - Prolongation du QT
    - Peut démasquer un syndrome de Brugada
  - Diabète insipide (ad 40 % des patients)
- En chronique...
  - Néphropathie tubulo-interstitielle (et autres manifestations rénales plus rares)
  - Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
  - Hyperparathyroïdie et hypercalcémie

© CIMSS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### SILENT Syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity

- Symptômes typiques
  - Dysfonction cérébelleuse persistante
  - Symptômes extrapyramidaux persistants
  - Dysfonction du tronc cérébral persistante
  - Démence
- Symptômes atypiques
  - Nystagmus
  - Névrite optique, papillœdème, cécité
  - Neuropathie périphérique, myopathie
  - Anomalies du mouvement (chorée)

Adityanjee, Clin Neuropharmacol, 2005

© CIMSS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### M<sup>me</sup> Lily Thiam

Femme de 63 ans connue pour une MAB, un diabète de type 2, une IRC et une hypothyroïdie se présente après de la confusion, des tremblements, de la faiblesse progressant sur plusieurs jours.

FR : 12/min	FC : 55
TA : 105/75	Sat. 98 % aa
Temp. : 37,5 °C	Glyc. : 9
ECG : BAV 3 <sup>er</sup> degré, QTc 566	
TDM tête normal	
Laboratoires s/p sauf créat. 166	
Lithémie 2,5 mmol/L	

© CIMSS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Collecte de données – éléments spécifiques

- ABCDE
- Histoire d'ingestion – Aigüe? Chronique? Aigüe sur chronique?
- Fonction rénale usuelle et actuelle
- Maladie aigüe?
- Diurèse, solutés en cours
- Dosages doivent être interprétés prudemment!
  - Histoire d'ingestion
  - Redistribution du lithium

© OMS 2022 de la Capitale-Nationale 2022 – Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prise en charge

- Traitement de soutien
- Traitement de la toxicité
  - Diminuer l'absorption : IIT (ingestion aiguë)
  - Changer la distribution : ?
  - Changer le métabolisme : ?
  - Augmenter l'élimination :
    - Hydratation pour diurèse  $\geq 1$  mL/kg/h
    - Hémodialyse
    - (Sulfonate de polystyrène sodique, Kayexalate<sup>MD</sup>)
  - Changer la dynamique : ?
- Rechercher les complications
- Prévention tertiaire

© OMS 2022 de la Capitale-Nationale 2022 – Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Polystyrène sulfonate (Kayexalate<sup>MD</sup>)

- Résine échangeuse d'ions, mise au point pour échanger Na pour K en hyperkaliémie.
- Permet de retirer le Li, mais avec effet secondaire d'hypokaliémie dans les études animales.
  - Il ne semble pas y avoir diminution de l'efficacité avec administration de suppléments de K
- Une étude cas-témoin de 2010 (Ghannoum, Clin Toxicol, 2010) sur le sujet
  - Diminue significativement la demi-vie du Li
  - Hypokaliémie légère dans quelques cas, et 1 cas constipation
  - Utile surtout en chronique chez patient non dialysé (Li de l'ordre de 1,7 - 2,3). On allait chercher aux environs de 15 - 20 % de la charge totale en Li

© OMS 2022 de la Capitale-Nationale 2022 – Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Irrigation intestinale totale

- Diminution de l'absorption en aigu chez des contrôles sains (Smith, Ann, Emerg Med, 1991)
- Diminution des symptômes et des taux de lithium après une ingestion aiguë sur chronique dans une étude rétrospective (Bretaud-Deguigne, Clin Toxicol, 2013)
  - OR 0,21 de souffrir d'une intoxication sévère avec décontamination précoce < 12 heures
- Attention particulière à la formulation du lithium : si libération prolongée, pic sérique peut être atteint plusieurs jours plus tard, 148 h (12 h en thérapeutique)
  - Indication de faire ITT ad 12 heures postingestion

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Indications de dialyse

**Recommandé si :**

- Fonction rénale altérée et Li > 4 mmol/L
- Altération de l'état de conscience, convulsions ou arythmies menaçant la vie

**Suggéré si :**

- Li > 5 mmol/L
- Confusion
- Temps pour obtenir Li < 1 mmol/L est estimé > 36 h

**Autre :**

- Après la fin de la dialyse, suivi sériel des lithémies pour au moins 12 heures (risque de rebond)

Diécles, CASAN, 2015 © OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

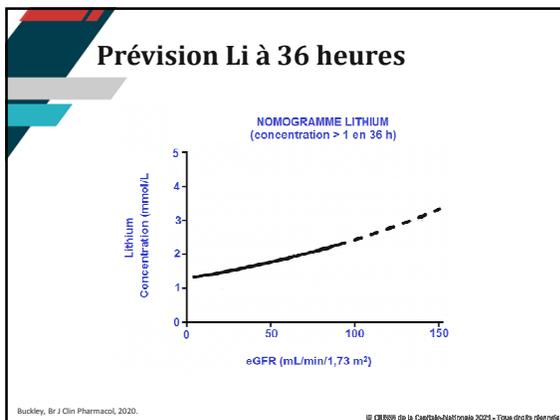
---

---

---

---

---




---

---

---

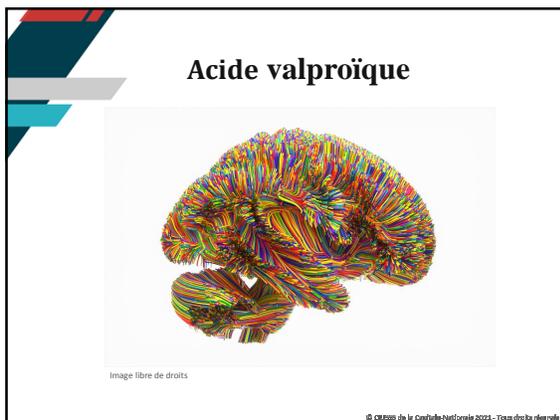
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### Acide valproïque

- Petit poids moléculaire (144 Da)
- Volume de distribution 0,1 à 0,5 L/kg
- Liaison protéique importante à concentrations thérapeutiques (94 %), mais comportement de saturation en intoxication (15 % lorsque > 6940 mcml/L)
- Concentration maximale normalement atteinte en 1 – 4 h, mais absorption prolongée en intoxication
  - Encore plus imprévisible avec comprimés à libération prolongée ou divalproex

© OMS/99 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Acide valproïque

- Métabolisme hépatique par conjugaison avec glucuronide (50 %),  $\beta$ -oxydation (40 %) et  $\omega$ -oxydation (10 %)
- $\beta$ -oxydation nécessite la carnitine et la coenzyme A, qui deviennent déficientes en intoxication
  - Interfère avec le métabolisme des acides gras
- Lorsque  $\beta$ -oxydation limitée, métabolisme dirigé vers  $\omega$ -oxydation qui produit un métabolite plus toxique, le 4-en-valproate, qui interfère avec le cycle de l'urée et conduit à l'hyperammoniémie

© OMS/99 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Acide valproïque

- Ataxie
- Altération de l'état de conscience, coma
- Œdème cérébral
- Hyperammoniémie
- Hépatotoxicité
- Hyponatrémie, hypocalcémie, acidose lactique
- Choc
- Pancytopénie 3 - 5 jours postingestion

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### M<sup>lle</sup> Valepro

Femme de 39 ans connue MAB se présente après avoir ingéré 50 g d'acide valproïque à libération prolongée (heure d'ingestion inconnue). Retrouvée inconsciente par son conjoint. Intubée pour altération de l'état de conscience.

FC : 90	Temp. : 36,5 °C
TA : 120/90	Glyc. : 8
ECG normal	TDM tête normal
Laboratoires s/p sauf pour ammoniémie à 180 µmol/L	
Concentration d'acide valproïque : 7 800 µmol/L	

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Collecte de données – éléments spécifiques

- ABCDE
- Histoire d'ingestion – Aigüe? Chronique? Aigüe sur chronique?
- Dosages, doivent être suivis

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prise en charge

- Traitement de soutien
- Traitement de la toxicité
  - Diminuer l'absorption : charbon activé
  - Changer la distribution : ?
  - Changer le métabolisme : Levocarnitine
  - Augmenter l'élimination : hémodialyse, meropenem
  - Changer la dynamique : ?
  - Rechercher les complications
- Prévention tertiaire

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Levocarnitine

- Une revue systématique (Perrott, Ann, Pharmacother, 2010) qui retrouve 8 cas décrits et des données de sécurité : peu de données...
- Présent dans le guide canadien des antidotes :
  - En cas d'hyperammoniémie, chez des patients qui ne reçoivent pas d'hémodialyse
  - À discuter avec le CAPQ

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Méropénem

- Plusieurs études rétrospectives pharmacologiques qui rapportent une diminution des dosages (en régime thérapeutique) chez les patients traités avec des carbapénèmes, surtout le méropénem et le panipénème
  - Diminution ad 60 - 80 % des concentrations sériques
  - Prend ad 7 jours après fin de l'antibiotique pour retour aux taux usuels avec dose usuelle
- Rapports de cas en intoxication, 2018 à 2021
- Hypothèse : inhibition de l'acylpeptide hydrolase, qui permet la réabsorption intestinale de métabolites de l'acide valproïque, augmentation de la glucuronidation

Mori, Drug Metab Rev, 2007.  
Wu, Ther Drug Monit, 2016.  
Wen, J Clin Pharm Ther, 2017.

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Indications de dialyse

**Recommandé si :**

- Valproate sérique > 9000 mcml/L
- Choc
- Œdème cérébral

**Suggéré si :**

- Valproate sérique > 6250 mcml/L
- Coma ou dépression respiratoire nécessitant une ventilation mécanique
- Hyperammoniémie aiguë
  - Pas de seuil recommandé, concrètement on tolère jusqu'à 3 x la limite supérieure du laboratoire
- pH 7,10 et moins

Ghannoum, Clin Toxicol. 2015. © CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Carbamazépine

Anticonvulsivant bloqueur des canaux sodiques



Image libre de droits

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Carbamazépine

- Structure similaire à un antidépresseur tricyclique
- Propriétés anticholinergiques
- Blocage des canaux sodiques
- Métabolisme hépatique via CYP3A4 en carbamazépine 10, 11-époxyde (métabolite actif), mais aussi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Carbamazépine

- Petit poids moléculaire (236 Da)
- Volume de distribution 0,8 à 1,4 L/kg
- Liaison protéique 70 - 80 %, qui ne varie pas avec des ingestions massives
- Métabolite primaire aussi actif, liaison protéique 50 %
- Absorption souvent erratique et incomplète : monitorer les concentrations sériques de façon sériée
- Auto-induction des cytochromes avec prise chronique

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Carbamazépine

- Nystagmus, ataxie, dysarthrie
- Confusion, coma, convulsions (pas séquelles)
- Tachycardie, hypotension
- Élargissement du QRS (incidence de 15 %)
- Prolongement du QT (incidence de 50 % > 420 ms)
- Diminution du péristaltisme à haute dose
  - Complique encore plus la prévisibilité de l'absorption
- Hyponatrémie fréquente avec intoxications sévères et usage chronique (SIADH)

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### M. T. Gretel

Homme de 42 ans connu pour hépatite C se présente après l'ingestion de 200 mg/kg de carbamazépine (heure d'ingestion inconnue). Patient intubé en raison de son agitation difficile à contrôler.

FR : 18/min	FC : 86
TA : 145/100	Sat. 99 % aa
Temp. : 36,5 °C	Glyc. : 8
ECG normal	
TDM tête normal	
Laboratoires s/p	
Carbamazépinémie 155 mcml/L	

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Collecte de données – éléments spécifiques

- ABDCE
- Histoire d'ingestion – Aigüe? Chronique? Aigüe sur chronique?
- Prise de médication chronique
  - Carbamazépine et autres inducteurs/inhibiteurs enzymatiques
- Péristaltisme?
- Toxicité cardiaque avec changements ECG?
- Dosages doivent être interprétés prudemment et suivis!

© OMS/ISS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prise en charge

- Traitement de soutien
- Traitement de la toxicité
  - Diminuer l'absorption : charbon activé
  - Changer la distribution : ?
  - Changer le métabolisme : attention aux interactions
  - Augmenter l'élimination :
    - Charbon répété
    - Hémodialyse
  - Changer la dynamique :
    - Bolus de BIC si QRS large
    - Correction des électrolytes
- Rechercher les complications

© OMS/ISS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Indications de dialyse

**Recommandé si :**

- Convulsions réfractaires
- Arythmies menaçant la vie

**Suggéré si :**

- Coma ou dépression respiratoire avec ventilation mécanique prolongée prévisible
- Toxicité significative persistante, surtout si les taux sériques continuent d'augmenter malgré charbon activé

**Autre :**

- Continuer charbon pendant la dialyse

Chamroux, Clin Toxicol, 2014. © OMS/ISS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Phénytoïne

Anticonvulsivant bloqueur des canaux sodiques



Image libre de droits

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Phénytoïne

- Petit poids moléculaire (252 Da)
- Liaison protéique 90 %
  - Diminue avec hypoalbuminémie, insuffisance rénale et certains polymorphismes du cytochrome P450 (CYP 2C9)
  - Fraction libre détermine la toxicité
- Volume de distribution 0,6 - 0,8 L/kg
- Pic de concentration sérique de 1,5 à 3 heures en thérapeutique, 4 à 12 h si comprimés à libération prolongée
- Pic de concentration difficile à prédire en concentrations toxiques (observé jusqu'à 96 h postgestion)

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Phénytoïne

- Métabolisme hépatique via le CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
  - Polymorphismes influencent le métabolisme
- Cinétique de Michaelis-Menten
  - À petite concentration, le métabolisme est induit par la présence de la molécule
  - À grande concentration, le métabolisme est saturé et ne peut plus accélérer

**Phénytoïne corrigée =  $\frac{[\text{phénytoïne}]}{(0,25 \times [\text{albumine}]) + 0,1}$**

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Phénytoïne

- Dysfonction cérébelleuse
  - Nystagmus multidirectionnel
  - Ataxie, manque de coordination, vertige, No/Vo
  - Confusion, coma, convulsions (rare)
- Voie intraveineuse (antiarythmique classe 1B, dilution dans le propylène glycol)
  - Hypotension
  - Troubles du rythme cardiaque
- Chronique
  - Hyperplasie gingivale
  - Hépatotoxicité
  - Encéphalopathie
  - Agranulocytose

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### M. D. Lantin

Homme de 52 ans se présente après l'ingestion d'une quantité indéterminée de sa médication usuelle pour l'épilepsie. Il est plutôt ralenti et ataxique quand on le fait marcher.

FR : 18/min	FC : 86
TA : 107/89	Sat. 95 % aa
Temp. : 36,5 °C	Glyc. : 6
ECG normal	
TDM tête normal	
Laboratoires s/p	
Phénytoïne sérique: 225 µmol/L	

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Collecte de données - éléments spécifiques

- ABDCE
- Histoire d'ingestion – Aigüe? Chronique? Aigüe sur chronique?
- Fonction rénale
- Dosages, doivent être suivis

**Phénytoïne corrigée =  $\frac{[\text{phénytoïne}]}{(0,25 \times [\text{albumine}]) + 0,1}$**

© OMS 2019 de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prise en charge

- Traitement de soutien
- Traitement de la toxicité
  - Diminuer l'absorption : charbon activé
  - Changer la distribution : ?
  - Changer le métabolisme : attention aux interactions
  - Augmenter l'élimination :
    - Charbon répété?
    - Hémodialyse
  - Changer la dynamique : ?
- Rechercher les complications
- Prévention tertiaire

© CURSES de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Multidoses de charbon

- Évidences qui soutiennent que l'élimination est accélérée par l'administration de charbon multidosé, mais impact incertain sur la clinique et le devenir des patients
  - Essai randomisé-contrôlé de 15 patients montre atteinte de taux thérapeutiques en 19 h versus 41 h, intoxications légères chroniques (Skinner, Clin Toxicol, 2012)
- Crainte de réduire trop rapidement les taux chez les patients à risque de convulsion
- Pas de corrélation claire entre les taux sériques et la toxicité du SNC

© CURSES de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Indications de dialyse

Suggéré si :

- Coma prolongé ou anticipé
- Serait raisonnable si ataxie prolongée ou réfractaire présente ou anticipée
- Pas de dialyse recommandée sur la base de la dose ingérée ou des taux mesurés

Anisseeuw, AJKD, 2015 © CURSES de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Metformine



Image libre de droits

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Metformine

- Petit poids moléculaire (165 Da)
- Volume de distribution élevé (1 à 5 L)
  - Peut être différent en ingestion massive ou insuffisance rénale
- Liaison protéique négligeable
- Éliminé quasiment totalement par les reins, sans métabolisme préalable
  - Clairance endogène de 500 mL/min avec fonction rénale normale (comparé à 200 mL/min avec hémodialyse)!
- Élimination multiphasique, avec demi-vie courte initiale (4 - 8 h) puis qui s'allonge (20 h)

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Metformine

- Signes et symptômes gastro-intestinaux
- Altération de l'état de conscience
- Instabilité hémodynamique
- Acidose avec hyperlactatémie (↑ production, ↓ clairance)
  - Inhibition de la pyruvate carboxylase (qui convertit les lactates en pyruvate)
  - Interférence avec la respiration cellulaire
- Facteurs de risque de toxicité
  - Hypotension, déshydratation
  - Ischémie
  - Sepsis
  - Insuffisance rénale et hépatique

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### M. Matt Formin

Homme de 82 ans se présente 2h après l'ingestion de 50 comprimés blancs.

FR : 24/min	FC : 110
TA : 80/50	Sat. 98 % aa
Temp. : 36,5 °C	Glyc. : 7

ECG : QRS 162 Qtc 514

Labos :

6,95/32,6/6,9	Lactates 15
Créat. 437 µmol/L	Urée 26,1 mmol/L
Potassium 8 mmol/L	
Reste normal	

© CHUSQ de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Collecte de données – éléments spécifiques

- ABDCE
- Histoire d'ingestion – Aigüe? Chronique? Aigüe sur chronique?
- **Fonction rénale**
- Acidose, lactates
- État hémodynamique

© CHUSQ de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prise en charge

- Traitement de soutien :
  - Hydratation
  - Perfusion de BIC au besoin
- Traitement de la toxicité
  - Diminuer l'absorption : charbon activé
  - Changer la distribution : ?
  - Changer le métabolisme : ?
  - Augmenter l'élimination : hémodialyse
  - Changer la dynamique : ?
  - Rechercher les complications
- Prévention tertiaire

© CHUSQ de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Indications de dialyse

**Recommandé si :**

- Lactates de plus de 20 mmol/L
- pH de moins de 7,0
- Échec au traitement de support usuel

**Suggéré si :**

- Lactates 15 - 20 mmol/L
- pH 7,0 à 7,1
- Présence de comorbidités qui favorisent besoin d'épuration extracorporelle
  - Insuffisance rénale
  - Choc
  - Altération de l'état de conscience
  - Insuffisance hépatique

**Autres :**

- Monitorer le rebond

Calafello, Crit Care. 2015. © CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Baclofène



Image libre de droits

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Baclofène

- Petite molécule (213 Da)
- Volume de distribution
  - 0,8 à 1 L/kg avec fonction rénale normale
  - Jusqu'à 2 L/kg chez les enfants
  - 0,4 à 0,8 L/kg si insuffisance rénale
- Liaison protéique de 30 – 35 %, comportement inconnu en ingestion massive ou supratherapeutique
- Demi-vie s'allonge en insuffisance rénale

© CURSOS de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Baclofène

- Agoniste GABA B
- Léthargie, nausée, céphalée
- Myoclonies, hypotonie
- Dysfonction autonome (bradycardie, hypothermie)
- Dépression respiratoire
- Altération de l'état de conscience
  - Peut mimer la mort cérébrale
- Convulsions

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Indications de dialyse

**Suggéré si :**

- Insuffisance rénale chronique avec doses supra-thérapeutiques de baclofène qui entraîne une toxicité sévère

**Non suggéré en intoxication aiguë**

Ghannoum, Kidney Int, 2021 © OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

---

---

---

---

---

### Bêta-bloqueurs



Image libre de droits

© OMS/WHO de la Capitale-Nationale 2021 - Tous droits réservés

---

---

---

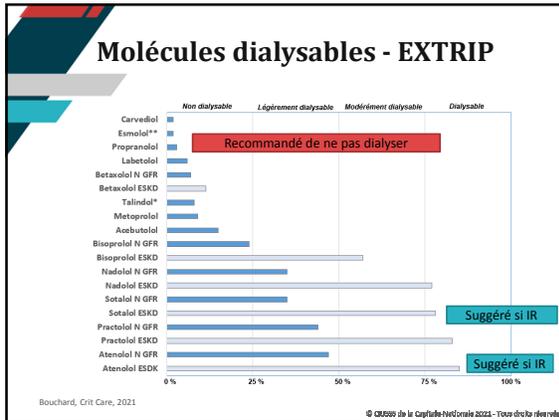
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---