



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 32

ETUDE DE LA DISPONIBILITE DES ANTIDOTES DANS LES UNITES DE SANTE AU MAROC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

Madame Sofia BOUKRIA
Née le 16 Janvier 1992 à Agadir

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Antidotes; Disponibilité; Intoxications; Enquête; Maroc

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Madame Mina AIT EL KADI

Professeur de Toxicologie

Madame Samira SERRAGUI

Professeur de Toxicologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie ***Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat***
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines



DEDICACES

***Afin d'être reconnaissant envers ceux qui m'ont appuyé
et encouragé à effectuer ce travail,***

Je dédie cette thèse à.

A la mémoire de ma grande mère Fatima Bellioume

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Je n'oublierais jamais tout le soutien et le réconfort que tu me donnais, Tu es toujours présente dans mon cœur et je ne cesse de prier

Dieu que ton âme repose en paix.

Que la clémence de Dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

A la mémoire de mon cher oncle Mohammed KINA

Tu étais plus qu'un oncle pour moi, tu resteras à jamais dans mon cœur. Que la clémence de Dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

A La mémoire de mes chers grands-pères maternel et paternel

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis

A la mémoire de mon collègue BENDRISS Mohamed Réda

Que la clémence de Dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

A mes chères parents Arabia KINA et Miloud BOUKRIA

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.

Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice. Ce travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation. Vous m'avez toujours incité à étudier et à aller de l'avant.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

A ma sœur Btissam et mon frère Wajih

L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profonde affection.

Que dieu vous protège et vous donne une bonne santé et une longue et heureuse vie.

A mon Mari Zakaria

Tous les mots du monde ne sauraient te remercier pour tout l'amour, le soutien et la confiance que tu m'offre depuis le premier jour.

Ton amour, ta bonté, tes encouragements et ta patience sans limite ont été pour moi d'un grand soutien moral.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon plus profond amour

A mon bébé

Même si tu n'es pas encore là, j'ai tenu à ce que tu sois présent dans ce travail.

Rien ne pourrait être comparé à l'amour que je te porte déjà. Te porter dans mon ventre a été le plus merveilleux événement qui me soit arrivé.

En attendant de te serrer dans mes bras, je te dédie ce travail.

Que Dieu te garde pour nous

A mes oncles et tantes

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille

KINA et BOUKRIA petits et grands

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,
encouragements, et affection.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments
sincères et mes vœux de santé et de bonheur. Que Dieu le tout puissant, vous
protège et vous garde*

A ma belle-famille BELFQIH

*Tout en vous témoignant mes profonds respects les plus dévoués, je vous remercie
pour vos soutiens et encouragements.*

Que Dieu vous garde et vous donne santé et longue vie.

A mes meilleures amies

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes ami(e)s et collègues

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé

A Ceux qui ont ou qui auront l'occasion de lire ce travail.



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Monsieur BOUSLIMANE Yassir

Professeur de la toxicologie HMIMV RABAT

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de
cette thèse.*

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur ELJAUDI Rachid

Professeur de toxicologie HMIMV RABAT

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect

Merci !

A notre maître et juge de thèse

Madame Mina AIT EL KADI

Professeur de toxicologie

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères
remerciements et notre profond respect.*

A notre maître et juge de thèse

Mme La professeur Samira SERRAGHI

Professeur de toxicologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail.*

*Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre
reconnaissance.*



***LISTE
DES ABREVIATIONS***

Abréviations

4MP	: 4 méthyl pyrazole
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché marocain
AMPc	: L'adénosine monophosphate cyclique
ATA	: Acide aurintricarboxylique
BAL	: British anti lewisite
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CNSS	: La Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CO	: Le monoxyde de carbone
CRM	: Mutuelles du Croissant Rouge Marocain
EER	: Une épuration extrarénale
ESSB	: Les établissements de soins de santé de base
G6PD	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GABA	: L'acide γ -aminobutyrique
HCN	: Cyanure d'hydrogène
HF	: Acide fluorhydrique
HTA	: Hypertension artérielle
IM	: Les intoxications médicamenteuses
IPCS	: Programme international sur la sécurité chimique
IRS	: Inhibiteur de recapture de la sérotonine
ISRS	: Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine
IV	: Intraveineux
LSD	: Diéthylamide de l'acide lysergique

MARS	: Molecular Adsorbent Recirculating System
MES	: Les morsures et envenimation de serpents
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NAPBQI	: N-acétyl-Pbenzoquinoneimine
OIT	: l'Organisation internationale du Travail
OMS	: l'Organisation mondiale de la santé
PEM	: Produits d'entretien ménagers
PES	: les piqûres et envenimations scorpioniques
PNUE	: Programme des Nations Unies pour l'Environnement
PPPT	: Plantes et des produits de la pharmacopée traditionnelle



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***

Liste des figures

Figure 1: Les différents sites d'action des antidotes	47
Figure 2: les étapes de création de la centrale des antidotes	73

Liste des tableaux

Tableau 1: Serpents venimeux du Maroc	12
Tableau 2: Présentation clinique des toxidromes.....	17
Tableau 3: Toxiques fréquemment rencontrés à l'origine de convulsions	26
Tableau 4: Groupe1 : les antidotes.....	38
Tableau 5: Groupe 2 -Agents utilisés pour empêcher l'absorption des poisons, pour améliorer l'élimination ou pour traiter de façon symptomatique les effets sur les fonctions corporelles.	41
Tableau 6: Groupe 3-Autres agents thérapeutiques utilisés pour le traitement de l'empoisonnement.....	42
Tableau 7: Groupe 4- Antidotes et agents apparentés considérés comme obsolètes.....	43
Tableau 8: Classification des antidotes selon le mécanisme d'action.....	45
Tableau 9: Tableau représentant l'échantillon de l'étude.....	78
Tableau 10: Antidotes acquis par le CAPM en 2006-2007	106
Tableau 11: Antidotes acquis par le CAPM en 2012	107
Tableau 12: Antidotes commercialisés au Maroc.....	108
Tableau 13: Tableau comparatif des résultats des deux études	110
Tableau 14: La disponibilité des antidotes de type A dans les structures interrogées.....	112



SOMMAIRE

I. Introduction générale	1
PREMIERE PARTIE : « SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE »	3
• Chapitre A : Généralités sur les intoxications, l’approche diagnostique et la prise en charge d’une intoxication.	4
I. Généralités sur les intoxications.	4
1. Définitions :	4
a) Définition d’une intoxication	4
b) Définition d’un toxique	4
c) Définition d’un toxidrome	5
2. Classification des intoxications aigüe et chronique	5
a) Selon les circonstances	5
b) Selon la voie de pénétration.....	7
3. Epidémiologie des intoxications au Maroc	7
a) Les intoxications par les médicaments	8
b) Les intoxications par les gaz.....	8
c) Les intoxications d’origine alimentaire	9
d) Les intoxications par les pesticides	9
e) Les intoxications par les produits industriels.....	9
f) Les intoxications par les produits d’entretien ménagers.....	10
g) Les intoxications par les plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle : ...	11
e) Intoxications d’origine animales	12
a) Intoxications aux éléments trace métalliques (ETM).....	15
5. Effets des intoxications	16

II. Approche diagnostique d'une intoxication.	20
1. Examen clinique	22
a) Examen général	23
b) État respiratoire	24
c) État circulatoire	24
d) Température corporelle	25
e) Examen neurologique	25
2. Examens complémentaires	27
3. Examens biologiques	27
4. Examens toxicologiques.....	27
5. Conclusion.....	28
III. Approche prise en charge et traitement d'une intoxication.	28
1. Le traitement symptomatique.	29
2. Le traitement épurateur	29
3. Le traitement évacuateur	32
4. Le traitement antidotique.....	34
a) Définition d'un antidote :.....	34
b) Classification des antidotes.....	35
c) Modes d'action des antidotes :.....	45
d) Particularité de l'indication des antidotes.....	47
e) Monographie des antidotes essentiels aux urgences :	48
• Chapitre B : Organisation des unités de santé et la gestion du circuit d'approvisionnement en antidotes au Maroc	70
I. L'organisation du système de santé au Maroc.....	70

II. L'organisation du système de gestion des antidotes au Maroc.....	71
1. La gestion de la centrale des antidotes.....	71
a) Cycle de gestion de la centrale des antidotes.....	72
DEUXIEME PARTIE : « ETUDE DE LA DISPONIBILITE DES ANTIDOTES».....	75
II. Matériel et Méthode	76
o Introduction	76
o Méthode.....	76
1. Type de méthode	76
2. Période de l'étude.....	76
3. L'analyse statistique	77
4. Choix de l'échantillon.....	77
a. Méthode d'échantillonnage	77
b. Critères de choix des lieux	77
5. Lieux d'échantillonnage	78
a. Echantillon d'étude	78
o Matériel	79
1. Questionnaire	79
2. Critères d'exclusion.....	79
III. Résultats	80
A. Les Réponses aux questions liées à la structure hospitalière :.....	80
B. Les réponses des questions liées aux informations relatives aux intoxications.....	82
C. Les réponses des questions liées aux généralités sur les antidotes.	84
D. Les réponses des questions liées à l'élaboration de la dotation des antidotes.....	86

E. Les réponses des questions liées à la disponibilité des antidotes :.....	89
F. Réponses aux questions liées au circuit d’approvisionnement en antidotes.....	92
IV. Discussion.....	93
TROISIEME PARTIE : «RECOMMANDATIONS A L’ISSUE DE L’ETUDE».....	114
V. Recommandations.....	115
VI. Conclusion.....	117
RÉSUMÉS.....	118
ANNEXES.....	122
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	133

I. Introduction générale

L'intoxication constitue un risque significatif dans tous les pays où l'on constate une augmentation du nombre et de la quantité des produits des besoins du développement. C'est une pathologie qui impose un prix en termes de souffrances humaines et de sur utilisation des rares ressources en soins de santé. Elle constitue un véritable problème de santé publique dans de nombreux pays du monde, ainsi qu'un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation (1). En effet, 25 à 33 % de la charge mondiale de morbidité (dont 43 % sont des enfants de moins de 5 ans) est attribuable à des risques toxiques et 3 % des hospitalisations sont dues aux intoxications (2). Au Maroc, et d'après les données du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance, 77 133 cas d'intoxications ont été enregistrées avec 1203 cas de décès pendant la période 1980-2007, ce chiffre est sous-estimé et loin de refléter la réalité (1).

Un cas d'intoxication peut-être défini comme une suspicion d'intoxication chez l'homme, faisant suite à une exposition unique ou répétée à une substance ou mélange de substances, naturelles ou de synthèse, disponibles sur le marché ou présente dans l'environnement. Cette intoxication peut être suspectée sur une anamnèse et des signes cliniques évocateurs ou confirmée par les mesures de toxicologie analytique (3).

Dans la prise en charge de tout cas d'intoxication, le but de toute intervention thérapeutique est d'assurer rapidement et efficacement l'évolution la plus favorable de la maladie et dans l'immédiat la survie du patient sans séquelles. Ainsi en toxicologie il est d'usage de diviser les traitements en traitement symptomatique, évacuateur et épurateur et traitement spécifique (4). Ce dernier joue parfois un rôle essentiel dans le traitement de certaines intoxications. Bien qu'ils ne remplacent pas les autres étapes du traitement, l'usage approprié des antidotes peut augmenter de façon significative l'élimination d'un agent toxique ou en neutraliser les effets. Dans certains cas, il diminue de façon significative l'utilisation de ressources médicales autrement nécessaires pour traiter la personne intoxiquée, raccourcit la durée du traitement, évite des séquelles permanentes et, par-dessus tout, sauve la vie de certain patients. Toutefois, pour maximiser son efficacité, l'antidote doit être disponible de manière à être administré en temps opportun. Ainsi, les établissements de santé doivent conserver différents antidotes en quantités suffisantes pour assurer leur administration dans des délais raisonnables (5).

Si l'usage du médicament nécessite en général une rationalisation de son acquisition, de sa distribution et de son utilisation, ceci est d'autant plus vrai pour les antidotes. En effet l'OMS a identifié une liste d'antidotes essentiels et pourtant ceux-ci souffrent d'un grand problème de disponibilité aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays développés (6).

Selon une étude réalisée, en janvier 2007, sur la disponibilité des antidotes dans les hôpitaux marocains, les résultats trouvés sont inquiétants et dévoilent un grand problème de gestion de ces produits souvent vitaux et constituant parfois l'unique traitement (7).

Il nous a donc semblé pertinent de réaliser une étude prospective pour éclairer l'état de disponibilité des antidotes dans notre pays au jour d'aujourd'hui. C'est dans ce but, que nous avons réalisé une enquête concernant 17 établissements de santé du Maroc à l'aide d'un questionnaire comportant 26 questions.

Notre travail est subdivisé en 3 parties : une première partie bibliographique qui traite les intoxications, leur diagnostic et leur prises en charges, suivie des monographies des antidotes essentiels aux urgences. Une deuxième ou sont rapportés et discutés les résultats de notre étude et enfin une troisième partie comprenant des recommandations pour l'amélioration de la disponibilité des antidotes dans notre pays.

Ce travail a donc pour objectif principale d'évaluer l'état actuel de la disponibilité des antidotes dans les établissements de santé marocains selon les recommandations établies par le programme international sur la sécurité chimique (IPCS). Et ses objectifs secondaires sont :

- De comparer l'état actuel à l'état du passé.
- De présenter les principaux besoins en antidotes.
- D'identifier les raisons de l'absence et/ou du manque de certains antidotes dans les structures de santé.
- D'identifier les problèmes relatifs au circuit d'approvisionnement et proposer un scénario adéquat pour ceci.
- D'émettre des recommandations afin d'améliorer la disponibilité des antidotes.



PREMIERE PARTIE :
« SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE »

- **Chapitre A : Généralités sur les intoxications, l'approche diagnostique et la prise en charge d'une intoxication.**

I. Généralités sur les intoxications.

1. Définitions :

a) Définition d'une intoxication

On entend par intoxication (in=dans, toxicum = poison) toute maladie provoquée par la présence de toxique dans l'organisme (8). Selon l'OMS, une intoxication est une lésion cellulaire ou tissulaire, un trouble fonctionnel ou un décès causés par l'inhalation, l'ingestion, l'injection ou l'absorption d'une substance toxique (9).

On distingue :

- L'intoxication aigüe :

C'est une intoxication potentiellement mortelle due à l'accumulation spontanée de poison dans l'organisme nécessitant une prise en charge médicale. Selon les substances, des lésions d'un organe ou de l'organisme entier peuvent perdurer (10).

- L'intoxication chronique :

Elle résulte de la consommation de substances sur plusieurs mois ou années, ce qui engendre des lésions aux organes et aux nerfs pouvant être mortelles (10).

Les poly-intoxications sont dues à plusieurs toxines, ils ont souvent lieu lors de la consommation de drogues, médicaments ou d'alcool (addiction et dépendance) (10). Les poly-intoxications représentent plus de la moitié des cas des tentatives de suicide (11).

b) Définition d'un toxique

Un toxique (du grec toxikon = poison flèches), est une substance étrangère à l'organisme avec lequel elle interfère dans le cadre d'une relation de dose-dépendance. Selon le mode d'action, on distingue les toxiques lésionnels cytotoxiques (colchicine, paraquat, caustiques, paracétamol, arsenic, mercure...) des toxiques fonctionnels qui interfèrent transitoirement avec une ou plusieurs fonctions vitales (12).

c) Définition d'un toxidrome

Le mot "toxi-drôme" découle de l'association de Toxikon (poison flèches) et Dromos (piste de course). Sieber (13) , parle de symptôme conducteur qui est un symptôme particulier, caractéristique pour une substance ou un groupe de substances, et il définit le "toxidrôme" comme un complexe de symptômes en relation avec une substance ou un groupe de substances.

La définition qui nous paraît la plus précise est celle de Hachelaf et all (11) selon laquelle: "Les toxidrômes ou syndromes toxiques recouvrent un ensemble de symptômes qui résultent de l'action toxico-dynamique des xénobiotiques. Ces symptômes représentent une constellation de signes cliniques, biologiques et/ou électrocardiographiques qui orientent le clinicien vers une classe particulière de toxiques. Ils représentent le tableau clinique caractéristique mais non spécifique d'une intoxication".

Cette approche syndromique des intoxications apporte une aide au diagnostic étiologique dans les situations douteuses ou difficiles, pose l'indication ou la contre-indication d'un antidote, et constitue un élément d'évaluation de la gravité et de surveillance (11).

2. Classification des intoxications aiguë et chronique

a) Selon les circonstances

o Les intoxications volontaires

✓ Suicidaires :

Concerne tous les cas de suicide et de tentatives de suicide par prise volontaire de produits toxiques, qui se sont présentés à l'une des structures sanitaires (1). Les comportements suicidaires, qu'ils s'agissent des suicides ou des tentatives de suicide, constituent une préoccupation actuelle et constante des pays industrialisés. L'ingestion de médicaments est le geste suicidaire le plus fréquent. Les autres circonstances du suicide peuvent être variées: la phlébotomie, l'intoxication par drogue, la pendaison, les produits ménagers, l'arme blanche, la noyade, l'inhalation de gaz, l'accident de la voie publique, l'arme à feu, la précipitation, l'électrisation et l'immolation (14).

✓ Toxicomanie :

Lors d'une intoxication aiguë par un produit toxicomanogène, les signes cliniques observés peuvent aller de la simple confusion et de troubles digestifs (nausées, vomissements) jusqu'aux troubles sévères mettant en jeu le pronostic vital (hyperthermie maligne, troubles du rythme ventriculaire, détresse respiratoire...) (15).

✓ Criminelles :

L'empoisonnement homicide a été pratiqué avec prédilection pendant la renaissance, au XVIIème siècle. Il semble qu'il soit moins fréquent de nos jours, mais il existe toujours (10).

○ Les intoxications accidentelles

✓ Professionnelles :

Pour ce mode d'intoxication, les toxiques le plus souvent en cause sont les gaz et les vapeurs toxiques, l'intoxication peut évoluer sur le mode aigu ou chronique.

✓ Suite aux traitements :

Les intoxications médicamenteuses non volontaires sont fréquentes au Maroc, et ont des conséquences économiques pour les individus, les familles, les communautés, les entreprises et l'état (16).

Il existe plusieurs types d'intoxications suite à un traitement :

- L'intoxication suite à un traitement à la chimiothérapie : Les nausées et vomissements aigus sont sans nul doute les effets secondaires de la chimiothérapie les plus redoutés par les patients et les oncologues, car ils réduisent inévitablement la compliance des patients vis-à-vis de leur traitement anticancéreux. Il est donc primordial de mettre en place au plus tôt un certain nombre de stratégies de prévention émétique. L'administration d'anxiolytiques (ex. : benzodiazépines), associée à des méthodes de relaxation active (ex. : sophrologie) dans les jours précédant les cures de chimiothérapie suivantes s'avèrent aussi très efficaces (17).

- L'intoxication suite à un traitement aux produits cosmétiques : Contrairement aux médicaments, la publicité des produits cosmétiques est directement adressée au

consommateur. C'est ainsi que la dispensation des produits cosmétiques au Maroc, auparavant réservée au pharmacien, semble aujourd'hui échapper à tout contrôle. Les statistiques sur les intoxications par les produits cosmétiques au Maroc révèlent par ailleurs un profil très différent des données internationales, reflétant des pratiques irrationnelles et un engouement aveugle de la population marocaine pour des produits pas chers, non contrôlés et souvent objets de publicité mensongère (18).

b) Selon la voie de pénétration

o Voie pulmonaire :

Ce mécanisme se voit dans les intoxications par inhalation de gaz (tel que le monoxyde de carbone), de poussière ou de vapeurs toxiques. Le passage du toxique dans le sang est très rapide et rend cette intoxication foudroyante (19).

o Voie digestive :

Par voie orale, la vitesse d'absorption dépend du produit en cause et de sa nature, les solutions s'absorbent en général plus rapidement que les formes solides. L'absorption est influencée par l'état de réplétion de l'estomac, la nature des aliments qu'il contient avant l'intoxication (19).

o Voie cutanéomuqueuses :

Elle comporte plusieurs volets, il peut s'agir d'une pénétration percutanée (brûlure de base, d'acide, contact de poudre), de piqûres d'insectes, ou de pénétration oculaire (19).

3. Epidémiologie des intoxications au Maroc

Les intoxications aiguës ou chroniques sont intentionnelles ou accidentelles et peuvent être individuelles ou collectives. L'intoxication peut résulter d'une exposition à des substances toxiques diverses, par l'intermédiaire de l'eau, de l'air et des aliments. L'intoxication aiguë représente un important pourcentage des hospitalisations, qu'elles soient accidentelles (domestique ou professionnel), en particulier chez les enfants, ou volontaires (médicaments tentatives de suicide, abus) chez les adultes (20). Il existe cependant plusieurs origines des intoxications.

a) Les intoxications par les médicaments

L'usage sécuritaire du médicament exige d'utiliser un produit de qualité, à la bonne dose, au meilleur moment, par la voie d'administration la plus appropriée, pour une durée optimale, en respectant les précautions d'emploi et les contre-indications (21). Des écarts à cette utilisation optimale peuvent mener à des intoxications médicamenteuses.

Les intoxications médicamenteuses (IM) sont l'une des causes les plus fréquentes d'hospitalisation aux urgences dans plusieurs pays du monde. Les médicaments sont classés parmi les premières causes d'intoxications, ces dernières surviennent après un surdosage par posologie erronée ou inadaptée, ou volontairement en tentative de suicide. Dans notre pays, malgré leur faible taux de consommation, les médicaments restent le toxique le plus incriminé dans les cas d'intoxication déclarés au CAPM (19).

b) Les intoxications par les gaz

Les intoxications par les gaz peuvent être rencontrées aussi bien en milieu domestique que professionnel. L'intoxication par les gaz est le plus souvent oxycarbonée s'observe à partir d'une source de combustion incomplète de charbon, de bois ou d'hydrocarbure gazeux ou liquide (gaz naturel, méthane, propane, butane, fuel). Cette source de combustion produit de l'oxyde de carbone dont la toxicité s'exercera dans un local mal ventilé.

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz sans odeur et sans propriétés irritatives, ce qui permet son inhalation à des concentrations importantes et potentiellement létales sans symptômes avertisseurs pour la victime. Il entraîne un tableau bâtarde et reste de ce fait souvent sous diagnostiqué. Au Maroc, bien que peu d'études aient mis l'accent sur la place du CO dans la pathologie toxique, certaines d'entre elles ont montré qu'il constitue une cause d'intoxication loin d'être négligeable. De 1991 à 2007, le CAPM a collecté 11 488 cas d'intoxications au CO, soit 15,8 % de l'ensemble des cas d'intoxication reçus pendant la même période. De nombreux autres gaz toxiques peuvent être en cause. Ils sont classés en trois catégories : les gaz à toxicité systémique (CO, cyanures...), les gaz irritants et caustiques (chlore, acide sulfurique, ammoniac...) et les gaz asphyxiants (CO₂) (12).

c) Les intoxications d'origine alimentaire

Une maladie d'origine alimentaire est définie comme étant une affection, en général de nature infectieuse ou toxique, provoquée par des agents qui pénètrent dans l'organisme par le biais des aliments ingérés. Un foyer de Toxi Infection Alimentaire Collective est défini par l'apparition d'au moins deux cas groupés, d'une symptomatologie similaire, en général digestive, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire (sauf pour le botulisme où un cas suffit à déclencher l'alerte) (22).

Les maladies d'origine alimentaire constituent un lourd fardeau pour les systèmes de soins de santé et portent préjudice aux économies nationales, au tourisme et au commerce. De nouvelles menaces pour la sécurité sanitaire des aliments émergent dans la production, la distribution et la consommation alimentaires (23).

d) Les intoxications par les pesticides

L'intoxication aiguë par pesticide représente toute maladie ou effet sur la santé résultant d'une exposition réelle ou présumée à un pesticide dans les 48 heures, à l'exception des warfarines, superwarfarines et coumarines dont l'apparition des symptômes ou des résultats de laboratoire peut être retardée de plus de 48 heures. Ils peuvent être d'origine accidentelle ou volontaire. Elles se manifestent par une atteinte locale et/ ou systémique, entraînant des affections respiratoire, neurotoxique, cardiovasculaire, endocrine, gastro-intestinale, néphrotoxique et allergique. Les cas d'IAP sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité élevée dans le monde. Les pays en développement sont particulièrement touchés par ce fléau en raison d'un manque de réglementation, de systèmes de surveillance et d'une insuffisance d'accès aux systèmes d'information (24).

e) Les intoxications par les produits industriels

Les intoxications par les produits industriels représentent environ 7% des activités des centres anti poison européens et 5% à 8% des intoxications dans les différentes statistiques des centres anti poisons français (25, 26). Au Maroc, ils sont impliqués dans 5,3% des cas d'intoxications déclarés au Centre Anti Poison du Maroc (CAPM) (27). La très grande complexité des compositions de ces produits mis à la disposition d'un consommateur

marocain mal informé, les produits de contre bande, l'absence d'une législation sévère, l'insuffisance du contrôle et la mauvaise utilisation de ces produits, exposent la population, en particulier à domicile, aux risques sous-estimés de certains produits dangereux.

Un produit industriel ou objet industriel est tout produit manufacturé et transformé à partir de matières premières. Les PI à usage domestique sont toutes substances ou préparations utilisées pour les actes de la vie courante dans la maison ou ses proches dépendances. Les produits industriels à usage professionnel sont des composés utilisés en lieu de travail (23).

f) Les intoxications par les produits d'entretien ménagers

Au Maroc, l'intoxication par les produits d'entretien ménagers (PEM) est devenue un sérieux problème de santé publique du fait de la commercialisation anarchique de produits domestiques dangereux. Parmi ces produits, les caustiques dominent et sont trop souvent responsables de cas d'intoxication graves avec des séquelles invalidantes imposant une prise en charge médico-psychologique et des hospitalisations prolongées et coûteuses. Une définition consensuelle des produits d'entretien ménagers (PEM) n'existe pas mais certains auteurs les ont définis comme des "substances chimiques utilisées pour les actes de la vie courante à l'intérieur de la maison ou dans ses proches dépendances". Les PEM sont des composés chimiques destinés à de multiples usages (nettoyants pour vêtements, nettoyant pour parquet, lave-vaisselle, déboucheur de canalisation, eau de javel tout usage, etc) (23).

Le consommateur marocain dispose aujourd'hui d'un grand choix de produits caustiques pour entretenir la maison, jardiner ou bricoler, mais ceux-ci peuvent malheureusement l'exposer à des intoxications. Les intoxications sont favorisées par le déconditionnement des produits, ou liées à une erreur de manipulation. Elles peuvent avoir des conséquences dramatiques, vitales, fonctionnelles et psychologiques. Certains produits, en plus de leur causticité locale, ont une toxicité générale systémique qui domine l'évolution. C'est par exemple le cas des antirouilles (28).

g) Les intoxications par les plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle :

Une plante est considérée toxique lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'homme ou pour les animaux et dont l'utilisation provoque des troubles variés plus ou moins graves voire mortels".

Cette définition doit tenir compte des remarques suivantes (29) :

- Le lieu de culture de la plante et le moment de sa cueillette ont une influence sur la concentration des principes actifs et donc sur sa toxicité.
- Le principe actif d'une plante toxique peut être réparti dans toute la plante ou préférentiellement dans une ou plusieurs de ses parties : la racine, les baies, ou les feuilles.
- La notion de dose est déterminante ; certaines plantes utilisées à visée thérapeutique peuvent, à fortes doses, présenter une menace pour la santé de l'homme.

C'est le cas par exemple de la sauge "salmiya" (*Salvia officinalis*), l'armoise blanche "Chih" (*Artemisia herba alba*) et l'Absinthe "Chiba" (*Artemisia arborescens L.*), toutes les trois, riches en thuyone, sont des plantes médicinales à faible doses mais très toxiques à forte doses.

Les intoxications notifiées au CAPM montrent que l'usage des plantes et des produits de la pharmacopée traditionnelle (PPPT) est loin d'être négligeable. Parce qu'ils sont naturels, les PPPT sont considérés à tort comme non dangereux, et la population y a recours dans des contextes variés et nombreux. Or les PPPT peuvent contenir des composés chimiques puissants, responsables d'effets indésirables et de toxicité importante d'où la nécessité d'une vigilance continue (23).

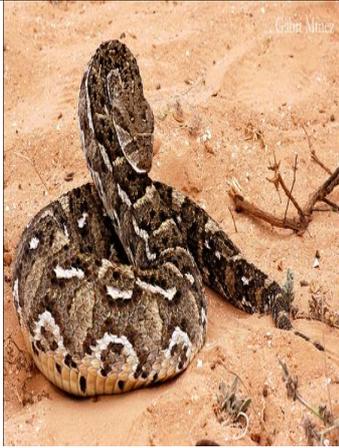
e) Intoxications d'origine animales

o Morsures de serpents

Les morsures des serpents posent un important problème de santé publique dans le monde entier. Environ cinq millions de personnes sont victimes de morsures de serpents dont 48% d'envenimations. Au Maroc, elles sont beaucoup plus rares mais restent graves avec des conséquences lourdes. Deux familles de serpents venimeux sont responsables des accidents de morsures : les Elapidae, et les Viperidae. Depuis 2013, le CAPM a mis en place "La stratégie nationale de lutte contre les envenimations" (Circulaire N°1/ CAPM/2013) et l'année 2015 a été caractérisée par l'acquisition et la distribution de l'anti venin: Inoserp-Mena® (23).

Tableau 1: Serpents venimeux du Maroc(30)

Espèce	Description, habitat et biologie
 <p data-bbox="252 1223 432 1261"><i>Naja legionis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> : Taille : 1,8 à 2,5m, de couleur brun noirâtre ou gris clair. • <u>Habitat</u> : Milieux arides, semi-déserts, arganeraies, oasis, oueds temporaires. • <u>Biologie</u> : Recherche la fraîcheur et l'humidité dans les zones basses des dunes, les jardins et les cultures. • <u>Activité</u> : crépusculaire ou nocturne pendant la saison chaude, diurne le reste de l'année.
 <p data-bbox="225 1657 464 1695"><i>Echis leucogaster</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> : Taille moyenne 83 cm, son museau court et arrondi avec tête large et plate, de couleur brun pâle à orange sombre et porte des bandes sombres sur toute la longueur ; • <u>Habitat</u> : Régions subdésertiques rocheuses ou sablonneuses des zones sahariennes; • <u>Biologie</u> : De mœurs nocturnes



Bitis arietans

- Description : Serpent très massif de forme trapue et lourde pouvant atteindre une taille de 1,91 m avec une tête nettement séparée du corps, triangulaire petite et plate. Narines s'ouvrant au niveau de la partie supérieure du museau. Coloration : fond brun et marron avec des tâches blanches et noires en forme de chevrons.
- Habitat : Terrestre fréquente dans les zones steppiques à végétation claire, mais aussi des fourrées de palmier.
- Biologie : Lent, gonfle son corps et siffle si menacé (Puff Adder). Posture frappante : dresse sa partie antérieure du corps en S et frappe rapidement.
- Activité : actif à l'aurore parfois nocturne



Daboia mauritanica

- Description : Taille maximum de 1,60 m, de forme trapue à tête triangulaire avec présence de taches sombres en chapelet en lignes sinueuses ou en bandes transversales ;
- Habitat : Rochers, collines broussailleuses, vieux murs, éboulis à végétation très ensoleillés, forêts à substrat rocheux et dans les endroits clairs bien exposés au soleil.
- Biologie : Nocturne et plus active au cours de début de soirée. Capture les proies par embuscade. Dérangée, elle tend à maintenir sa position plutôt que de fuir, siffle fort.



Cerastes cerastes

- Description : Taille moyenne de 65 cm avec tête aussi large que longue et une queue courte, pointue et noirâtre. De couleur jaune sable, pâle avec des tâches plus sombres. Les écailles supra-oculaires en forme de cornes ;
- Habitat : Désert, regs, hamadas, dunes non vives.
- Biologie : Nocturne et erratique l'été, sédentaire en hiver. Passe la journée sous une couche de sable, yeux à l'extérieur. Emet un frottement caractéristique et laisse sur le sable des traces sinueuses typiques.



Cerastes vipera

- Description : Petite taille de 49 cm. Les yeux sont apicaux et portés par une petite tête bien individualisée. De couleur claire (jaune sable ou rouge brique pâle), et porte des taches sombres le long du corps ;
- Habitat : Localisée dans les régions sablonneuses et surtout les ergs et s'enfonce laissant uniquement ses yeux à l'extérieur.



Vipera latastei

- Description : Petite taille (53 cm) avec un museau qui porte un appendice dirigé vers le haut ;
- Habitat : Pentas d'éboulis ensoleillées et portant des broussailles, forêts claires et feuillus ;
- Biologie : Espèce "anthropophobe" ne tolérant pas la présence de l'homme. Terrestre et habituellement diurne et nocturne et crépusculaire en saison chaude. Si elle est dérangée, elle attaque plutôt que de s'enfuir. Fréquente également dans des biotopes côtiers à substrat sablonneux



Vipera monticola

- Description : Le plus petit représentant du genre (39cm) avec une tête petite et triangulaire distincte du cou. Le museau légèrement retroussé et arrondi. Les narines latérales et les écailles dorsales carénées ;
- Habitat et biologie : Généralement diurne et terrestre à l'abri sous les pierres ou dans les végétations

○ Piqûres et Envenimations scorpioniques

Au Maroc, les piqûres et envenimations scorpioniques (PES) constituent un vrai problème de santé publique, avec une moyenne de 30 000 piqûres et 80 décès par an, dont 90% concernent des enfants \leq à 15 ans. Depuis 2001, la stratégie nationale de lutte contre les PES et les efforts fournis par le CAPM ont permis une diminution de la létalité générale de 1,5% à 0,17% (6). Les piqûres de scorpion constituent dans un certain nombre de pays à la fois un accident fréquemment rencontré et un risque grave. Avec 40 000 décès enregistrés chaque année dans le monde, les envenimations scorpioniques posent un grand problème de santé publique. Toutes les piqûres de scorpions accompagnées d'inoculations sont très douloureuses, mais pas toutes mortelles. Au Maroc, les données épidémiologiques établies par le centre anti-poison montrent que les piqûres scorpioniques se placent en tête de toutes les intoxications relevées par le centre (50 à 60 %) avec un taux d'incidence allant de 0 à 2,4 % selon les régions et un taux de létalité globale de 0,82 %, pouvant atteindre 5,3 % dans certaines régions (31).

a) Intoxications aux éléments trace métalliques (ETM)

Les métaux sont présents naturellement dans l'environnement et sont utilisés industriellement. Cependant, à des concentrations plus élevées que la normale, ils peuvent entraîner des nuisances plus ou moins graves pour l'être humain, la faune et la flore.

Dans le contexte de la politique internationale environnementale et chimique, il a été de plus en plus souvent fait référence aux métaux. Selon l'opinion exprimée, relever le défi posé par le mercure, le plomb et le cadmium nécessiterait une coordination et une action internationale.

Au Maroc, en plus des causes communes à l'exposition au plomb, pourraient venir s'ajouter des causes particulières comme l'utilisation d'ustensiles de cuisine à base de plomb, l'utilisation de remèdes et cosmétiques contenant le plomb notamment le Khôl, l'existence des anciennes canalisations qui peuvent également dans certaines conditions, entraîner des niveaux d'exposition dangereux de l'eau de boisson.

D'autre part, la présence d'usines à activités industrielles et artisanales, utilisant le recyclage du plomb d'une façon non réglementaire, constitue une source majeure d'intoxication chez les habitants autour des sites industriels, surtout chez l'enfant.

C'est pourquoi notre pays, producteur et utilisateur de métaux, soumis à la réglementation internationale, est amené à répertorier les sources d'exposition, contrôler les teneurs de ces métaux lourds dans l'environnement, dans les produits de consommation y compris l'eau potable et les produits de fabrication des ustensiles (32).

5. Effets des intoxications

Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en changements « fonctionnels » ou « lésionnels » (morphologie) : Les premiers causent une atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (ex : une modification de la fréquence respiratoire lors de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles. Les seconds causent une lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes (ex. : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles. Enfin, des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (ex. : l'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés) (33)

a) Principaux toxidromes :

Un toxidrome se définit comme un ensemble de symptômes et de signes orientant l'examen clinique, vers une classe particulière de toxiques. Ces symptômes peuvent être dus à une intoxication aiguë par un médicament, une drogue, ou à leur absence (sevrage) (11) (tableau 2)

Tableau 2: Présentation clinique des toxidromes(11)

	Opiode	Anticholinergique	Adrénergique	Stabilisant de membrane	Sérotoninergique	Hyperthermie maligne	Sevrage	Antabuse	Myorelaxation	Pyramidal	Extrapyramidal
Coma											
Myosis											
Mydriase											
Convulsions											
Agitation											
Hallucinations											
Myoclonies											
Tremblements											
Dysarthrie											
Confusion											
Insomnie											
Hyperréflexie											
Céphalées											
Bradycardie											
Tachycardie											
Palpitations											
HyperTA											
hypoTA											
BAV,BIV											
QT long											
TV-FV											
Bradypnée											
Tachypnée											
Dyspnée											
Vomissements											
Diarrhées											
Douleurs abdominales											
Constipation											
Rétention d'urine											
Fièvre											
Sueurs											
Frissons											
Hypoglycémie											
Hyperglycémie											
Acidose											
Hypokaliémie											
IRA											

HyperTA : hypertension artérielle ; hypoTA : hypotension artérielle;
 IRA : insuffisance rénale aiguë ; BAV : bloc auriculoventriculaire
 BIV : bloc intraventriculaire ; TV-FV : tachycardie ou fibrillation ventriculaire.

○ **Syndrome sérotoninergique** : Le mécanisme d'action correspond à une augmentation de l'activité sérotoninergique cérébrale. Les produits en cause sont les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), le lithium, les antidépresseurs tricycliques, l'ecstasy et le L-tryptophane. La prescription des ISRS seuls ou en association avec d'autres psychotropes est souvent à l'origine de ce syndrome. Aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de son efficacité sur le syndrome sérotoninergique. La prise en charge thérapeutique est l'arrêt de la substance en cause puis symptomatique, avec refroidissement en cas d'hyperthermie (11).

○ **Syndrome anticholinergique** : Le syndrome résulte du blocage du récepteur muscarinique cholinergique par des médicaments agissant au niveau du système nerveux central, périphérique (exemple : Glycopyrrolate) ou des deux (exemple : atropine). Parmi ces agents, les antidépresseurs polycycliques sont aussi des inhibiteurs non sélectifs de la noradrénaline et de la sérotonine. Les circonstances sont représentées par les intoxications aiguës, la dépendance et la toxicomanie. Les médicaments incriminés sont les antidépresseurs tri- et tétracycliques, les phénothiazines, les butyrophénones, la quinidine, l'atropine, les antihistaminiques, et les antiparkinsonniens et les collyres à l'atropine en ingestion accidentelle ou volontaire. Certaines plantes tel le *Datura stramonium* détourné comme hallucinogène, sont aussi à l'origine de ce syndrome (11). Le traitement est surtout symptomatique.

○ **Syndrome sympathomimétique (ou adrénergique)** : La stimulation de ces récepteurs entraîne une élévation du taux d'AMPc intracellulaire, se traduisant par une augmentation de l'influx calcique à travers les canaux calciques (effet inotrope positif) (11). Ce toxidrome peut être rencontré à la suite d'une intoxication par la cocaïne, les amphétamines, le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique, l'éphédrine ou la caféine (toxiques alphastimulants) ainsi que par la théophylline ou le salbutamol (toxiques bêta-stimulants) (34).

○ **Syndrome de myorelaxation** : L'activité pharmacologique s'explique par une action centrale sélective au niveau du récepteur GABAergique neuro-inhibiteur et du canal chlore. Elle se caractérise habituellement par la coexistence d'effets anxiolytiques, sédatifs,

anticonvulsivants et myorelaxants. Ces quatre effets sont variables selon les molécules et la dose ingérée (11). Les circonstances habituellement rencontrées peuvent être une intoxication aiguë, une pharmacodépendance, un surdosage, une toxicomanie ou une soumission chimique. Les médicaments à l'origine de ce syndrome sont représentés par les benzodiazépines, certaines utilisées comme décontracturants tel le tétrazépam, les benzodiazépines apparentées (Zopiclone, zolpidem), les barbituriques, les carbamates, certaines phénothiazines et les alcools (11). Le flumazénil est l'antidote des benzodiazépines et apparentés. Il constitue un test diagnostique et thérapeutique. Son utilisation intraveineuse doit se faire par titration (11).

○ **Syndrome opioïde** : Les molécules agissent par un effet agoniste sur les récepteurs cérébraux μ et κ et accentuent la stimulation dopaminergique. Il en résulte un effet antalgique, sédatif et euphorisant. Les situations de toxicomanie, le surdosage iatrogène, et l'intoxication aiguë aux morphinomimétiques sont des circonstances de survenue fréquentes. La Naloxone est l'antidote. C'est un antagoniste pur et spécifique des opiacés, sans effet agoniste et qui ne modifie pas l'élimination du toxique (11).

○ **Syndrome stabilisant de membrane** : L'effet stabilisant de membrane provoque une cardiotoxicité directe. Il peut s'agir d'une intoxication aiguë, de surdosage accidentel, ou de toxicomanie. Les produits en cause sont dans l'ordre de fréquence les antidépresseurs tri- et tétra cycliques, la chloroquine, les β -bloquants, les anti arythmiques de classe I, le dextropropoxyphène, la cocaïne, la carbamazépine, et les phénothiazines. Le traitement spécifique est l'utilisation des sels de sodium hypertoniques (lactate ou bicarbonate de sodium molaire) sous monitoring cardiovasculaire. Ils contrôlent l'effet stabilisant de membrane et l'hypotension artérielle (11).

○ **Syndrome d'hyperthermie maligne** : Le mécanisme d'action est lié à une libération du calcium dans le réticulum sarcoplasmique du muscle strié qui provoque une contraction musculaire permanente et une augmentation de la température corporelle (la théorie périphérique). Les circonstances vont de la prise habituelle de neuroleptiques, à l'accident d'anesthésie générale, à l'intoxication aiguë à but suicidaire, ou à la toxicomanie. Le Dantrolène et la bromocriptine représentent le traitement spécifique (11).

○ **Syndrome antabuse :** Le mécanisme d'action est lié au disulfirame qui inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase et bloque le catabolisme de l'éthanol au stade de l'acétaldéhyde. L'accumulation de ce métabolite est à l'origine de l'effet antabuse .Le traitement est symptomatique. Un remplissage vasculaire est souvent indiqué et un recours aux amines pressives est recommandé en cas de collapsus grave (11).

○ **Syndrome pyramidal :** Le mécanisme résulte de l'altération de la voie motrice volontaire principale. Les circonstances retrouvées sont l'intoxication aiguë, le surdosage iatrogène, les erreurs thérapeutiques ou la toxicomanie. Les produits en cause sont les médicaments hypoglycémiants, les antidépresseurs polycycliques, les phénothiazines antihistaminiques et pipérazinées, le méprobamate (10 % des intoxications), le lithium, la doxylamine, la cocaïne à dose massive (11).

○ **Syndrome extrapyramidal :** La physiopathologie s'explique par une altération sur l'ensemble des noyaux gris moteurs, des fibres afférentes et efférentes situées dans les régions sous-corticales et sous-thalamiques. Les situations rencontrées sont : l'intoxication aiguë et le surdosage iatrogène. Les produits en cause sont représentés par les phénothiazines, les butyrophénones, les Thioxantènes, et les Benzamides substituées. Le traitement va être essentiellement symptomatique (11).

○ **Syndrome de sevrage :** Le mécanisme d'action s'explique selon le produit en cause qui sont principalement les benzodiazépines, les opiacés ou l'alcool. Dans la majorité des cas, il s'agit soit d'un sevrage chez un sujet traité au long cours, soit des suites d'une dépendance ou d'une toxicomanie. L'utilisation du Flumazénil peut précipiter ce syndrome lors d'une consommation prolongée de benzodiazépines. soit par une hyperstimulation adrénergique et sérotoninergique (11).

II. Approche diagnostique d'une intoxication.

Le médecin confronté à un patient suspect d'intoxication se trouve devant la nécessité absolue de ne pas retenir par excès le diagnostic d'intoxication. Le risque serait alors de faire perdre au patient le bénéfice potentiel d'un traitement étiologique adapté. Il convient donc de mettre en place une stratégie diagnostique qui limite ce risque, ne retenant le diagnostic

d'intoxication que si toutes les causes non toxiques ont été formellement éliminées. Pour autant, la confirmation de l'intoxication, fut-elle absolument irrévocable ne met pas à l'abri d'une erreur. L'exemple classique est celui du patient éthylique chronique connu du service d'urgences, adressé pour troubles de conscience, pour lequel le diagnostic d'ivresse aiguë est retenu, conforté par une alcoolémie élevée et démenti quelques heures plus tard quand, le patient ne se réveillant pas, le diagnostic d'hématome sous dural est porté après examen tomodensitométrie cérébral (35).

Trois cadres nosologiques distincts peuvent être individualisés dans la démarche diagnostique selon que l'intoxication est certaine ou non et selon que le toxique est identifié ou non. L'essentiel de la démarche diagnostique consiste donc à se ramener de la situation la plus défavorable (intoxication suspectée par un toxique inconnu) à la situation la plus rassurante (intoxication certaine par un toxique clairement identifié).

Dès l'admission du patient, il convient d'individualiser trois situations cliniques distinctes (34):

- le patient a été exposé volontairement ou accidentellement à un toxique, mais son examen clinique est encore normal. En urgence, la certitude de l'intoxication n'est pas nécessaire, la seule suspicion d'intoxication suffit au raisonnement. Celui-ci est basé sur la détermination de la nature des toxiques, de la dose et du temps écoulé depuis l'exposition.

- L'examen clinique montre la présence de symptômes, et l'exposition à un toxique défini est fortement suspectée. La démarche commence par la recherche et le traitement des défaillances vitales. Ici, l'adage « Traite le patient avant de traiter le poison » prend totalement son sens. Il faut connaître les situations avec risque vital immédiat afin d'en faire rapidement le diagnostic et de corriger les défaillances. Par la suite, il conviendra de préciser les circonstances de l'exposition et de caractériser les symptômes présentés.

- Le patient présente des symptômes pour lesquels une étiologie toxique est suspectée, mais sans orientation claire initiale. Si l'interrogatoire du patient ou de son entourage sont impossibles, alors seuls un examen clinique soigneux et une analyse critique des examens biologiques apportent des informations pour orienter le diagnostic.

Cette démarche repose sur l'examen clinique puis sur des examens complémentaires, incluant l'analyse toxicologique, allant des plus simples aux plus sophistiqués.

Enfin, parallèlement à cette démarche diagnostique, se font l'évaluation de la gravité, l'évaluation du pronostic, et les premiers gestes thérapeutiques (35).

Une intoxication peut être grave en raison :

- De la sévérité des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, insuffisance circulatoire ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque) ;
- De la nécessité d'une surveillance rapprochée, suite à une exposition à une quantité importante d'un toxique ;
- D'un terrain sous-jacent reflétant une plus grande vulnérabilité (comorbidités lourdes, âge très avancé ou, au contraire, nouveau-né) (34).

Quelle que soit la situation précédente, le diagnostic en toxicologie médicale est essentiellement basé sur l'anamnèse et l'approche clinique. L'examen clinique doit être systématique, rigoureux et évalué de façon dynamique.

1. Examen clinique

L'examen clinique débute par l'anamnèse. Les premières informations à recueillir concernent (36) :

- ✓ l'état civil du patient.
- ✓ Le sexe et l'âge
- ✓ La profession du patient.
- ✓ La connaissance des antécédents du patient
- ✓ La connaissance des conditions de survenue de l'intoxication est fondamentale.
- ✓ La nature du toxique.

a) Examen général

Après avoir précisé les circonstances de découverte du sujet intoxiqué, il convient de procéder à un examen clinique détaillé.

- La présence de traces d'injections oriente vers une overdose aux opioïdes, à l'insuline, voire à la cocaïne.

- Certains toxiques donnent une haleine particulière facile à identifier : éthanol, éther, alcool isopropylique (odeur d'acétone), trichloréthylène ou pesticides organophosphorés (odeur d'essence), arsenic (odeur aillée), cyanure (odeur d'amandes amères), hydrogène sulfuré (odeur d'œuf pourri), fumées d'incendie (odeur de brûlé)...

- La coloration rosée vive de la peau est retrouvée au cours des intoxications au cyanure et plus rarement au monoxyde de carbone.

- Une « jaunisse » peut être en rapport avec une cholestase, manifestation retardée de l'ingestion d'un produit hépatotoxique (paracétamol ou amanite phalloïde, par exemple). Un flush cutané oriente vers un syndrome antabuse (né de l'ingestion d'alcool et de disulfiram) ou d'une histamine libération massive (syndrome scombroïde après un repas de poissons).

- Une coloration bleutée de la peau avec un sang marron chocolat lors du prélèvement sanguin évoque une méthémoglobinémie (inhalation de poppers ou ingestion de dapsone, de chlorates ou d'aniline, voire de métoprolol chez le nouveau-né). Le tableau est généralement d'ailleurs bien toléré à l'opposé d'une vraie cyanose liée à une hypoxémie massive.

- Une coloration rouge des urines se voit à la suite de la prise de Rifampicine .

- Une coloration marron foncé des urines évoque la prise d'un toxique à l'origine d'une rhabdomyolyse, d'une hémolyse intravasculaire, voire d'une méthémoglobinémie massive associée.

- Une alopecie peut se voir, dans les suites d'une exposition à des radiations ionisantes, une chimiothérapie, de la colchicine, de l'arsenic ou du thallium. D'ailleurs, l'association d'une gastroentérite, d'une neuropathie périphérique et d'une alopecie est pathognomonique d'une exposition une semaine plus tôt à ces deux derniers toxiques.

- Un syndrome cholériforme doit faire évoquer une intoxication par la colchicine (34).

b) État respiratoire

- L'existence d'une bradypnée, voire d'une apnée oriente d'emblée vers un toxique capable d'interagir avec les centres respiratoires comme un opioïde, un barbiturique, voire du cyanure ou de l'hydrogène sulfuré.

- Une respiration rapide oriente en présence de signes d'hypoxémie (cyanose ou baisse de la SpO₂) vers un encombrement bronchique ou une pneumonie d'inhalation (polypnée superficielle) et en l'absence de désaturation, vers un toxique psychostimulant (amphétamines, cocaïne) ou vers une acidose métabolique associée (34).

c) État circulatoire

La mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est complétée secondairement par un ECG.

- L'association hypotension + tachycardie laisse généralement craindre une insuffisance circulatoire ou un trouble du rythme ventriculaire ou supraventriculaire mal toléré.

- Une hypotension + une bradycardie orientent vers un trouble conducteur à la suite de l'ingestion d'un bêtabloquant d'un inhibiteur calcique, d'un bloqueur sodique ou d'un digitalique.

- Une hypoxémie profonde (dépression respiratoire) ou une hypoxie tissulaire (intoxication au cyanure) peuvent aussi induire une bradycardie et une hypotension.

- L'association tachycardie + hypertension oriente vers une stimulation alphasymphatique (cocaïne, amphétamines, phényléphédrine, inhibiteurs de la monoamine oxydase). L'association hypertension bradycardie évoque une vasoconstriction massive (sympathomimétiques, alpha-2 agonistes centraux), mais peut aussi résulter d'une complication neurologique centrale à la suite d'une poussée hypertensive (hémorragie cérébrale liée à la prise de cocaïne (34).

d) Température corporelle

Certains toxiques peuvent perturber la température centrale.

- Une hypothermie résulte généralement d'un coma prolongé, y compris au domicile.
- L'hyperthermie peut résulter de l'excès de production de chaleur liée à la rigidité musculaire, aux convulsions, à une agitation extrême (antihistaminiques) ou à la vasoconstriction excessive (34).

e) Examen neurologique

- La présentation calme (« patient sédaté ») oriente vers la prise de tranquillisants ou d'hypnotiques ; à l'inverse, une présentation agitée (Trémulations, Convulsions) oriente vers la prise de psychostimulants ou d'hypoglycémifiants.

- Les pupilles en myosis serré orientent vers la prise d'un morphinomimétique ou d'un anticholinestérasique (insecticide organophosphoré ou carbamate) ; à l'inverse, les pupilles en mydriase bilatérale et peu réactives à la lumière orientent vers la prise d'un antidépresseur tricyclique ou inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS), d'une phénothiazine antihistaminique, d'un sympathomimétique ou de cocaïne.

- Une ophtalmoplégie ou un strabisme peuvent se rencontrer à la suite d'une intoxication par la carbamazépine ou par un antidépresseur tricyclique.

- Un trouble visuel oriente vers une intoxication par la quinine, l'éthambutol, la cyclosporine mais surtout à une intoxication vue tardivement par le méthanol (à l'origine d'une cécité irréversible).

De multiples toxiques peuvent occasionner des convulsions, y compris les antiépileptiques eux-mêmes (Tableau 3) (34) .

Tableau 3: Toxiques fréquemment rencontrés à l'origine de convulsions (34)

Médicaments	Substances non médicamenteuses
<ul style="list-style-type: none"> • Antidépresseurs tri- ou tétracycliques • Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine • Lithium • Antihistaminiques • Antitussifs pipérazinés ou non • Chloralose • Hypoglycémies toxiques • Isoniazide • Minaprine • Chloroquine • Bases xanthiques : théophylline • Salicylés (chez l'enfant) • Atropine (chez l'enfant) • Sevrages en psychotropes (benzodiazépines, éthanol, barbituriques, méprobamate) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaïne • Amphétamines • Monoxyde de carbone • Organophosphorés • Carbamates anticholinestérasiques • Organochlorés • Métaldéhyde • Camphre et dérivés terpéniques (exemple : menthol) • Éthylène glycol • Fluorures et oxalates • Intoxication à l'eau des potomane

2. Examens complémentaires

Dans cette démarche, les examens complémentaires n'interviennent que secondairement. Ils viennent conforter un diagnostic déjà étayé. En première ligne de ces examens se trouvent l'électrocardiogramme(ECG) (37).

Au cours des intoxications par cardiotropes, l'ECG peut, avant tout retentissement clinique détecter des anomalies confirmant le diagnostic et parfois même indiquer un traitement urgent (35).

Une simple radiographie de thorax permet parfois aussi l'identification d'un toxique en visualisant des opacités dans la zone de projection de l'estomac (38).

L'électroencéphalogramme est rarement utilisé, il peut cependant révéler des rythmes typiques de certaines intoxications et constituer un argument diagnostique intéressant mais plus encore il permet d'exclure un diagnostic différentiel en retrouvant une asymétrie ou des convulsions (35).

3. Examens biologiques

Les examens biologiques ont une place de choix dans la démarche diagnostique en toxicologie. Un bilan biologique simple comprenant une gazométrie du sang artériel et un ionogramme sanguin est facilement disponible, partout, à toute heure et les résultats sont obtenus en quelques minutes. Ces examens complémentaires de base permettent d'adapter au mieux le traitement du patient, ils permettent souvent, à eux seuls, de confirmer un diagnostic suspecté et au moins, d'orienter d'éventuelles analyses toxicologiques ultérieures (35).

4. Examens toxicologiques

L'anamnèse, l'examen clinique, quelques examens complémentaires simples et pertinents permettent le plus souvent d'identifier le toxique, s'il est inconnu, ou de confirmer sa prise s'il est identifié. L'analyse toxicologique peut donc être orientée et limitée. Elle pourrait même, le plus souvent ne pas être demandée et remplacée par un prélèvement centrifugé puis congelé afin de constituer une sérothèque. Ce prélèvement n'est secondairement utilisé pour analyse que si l'évolution de l'intoxication n'est pas conforme à ce qui est attendu (35).

Les facteurs limitant la rentabilité des examens toxicologiques sont nombreux. L'évolution de la pharmacopée constitue le premier de ces facteurs. En effet, nombreux sont actuellement sur le marché les médicaments pour lesquels les méthodes courantes d'analyse toxicologique ne sont pas efficaces. La recherche et à fortiori le dosage des antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine ne sont pas disponibles en routine alors que ces médicaments sont de plus en plus prescrits et donc de plus en plus souvent ingérés au cours des intoxications. Il en est de même pour le zopiclone (Imovane®), le zolpidem (Stilnox®), la loxapine (Loxapac®), les antihistaminiques... et la plupart des toxiques non médicamenteux. Il faut rattacher à cette situation celle des toxiques pour lesquels l'analyse toxicologique ne peut être réalisée que dans les laboratoires de certains établissements. La réalisation de ces analyses entraîne alors un surcoût lié au transport et le délai d'obtention des résultats, souvent long est incompatible avec la prise en charge urgente d'un patient intoxiqué. Dans ces conditions, le rapport coût / bénéfice est à évaluer et la pertinence d'une telle analyse toxicologique à discuter (35).

5. Conclusion

La démarche pragmatique incluant l'anamnèse, l'examen clinique complet, l'électrocardiogramme et des examens biologiques de routine constituent la clé de voûte du raisonnement diagnostique en toxicologie. Une analyse toxicologique tous azimuts est économiquement et intellectuellement inadaptée. Une démarche pragmatique permet en outre d'évaluer simultanément, la gravité de l'intoxication, son pronostic et de décider des traitements à mettre en œuvre (35).

III. Approche prise en charge et traitement d'une intoxication.

Le traitement des intoxications aiguës repose sur la mise en œuvre de trois types de traitements : traitement symptomatique, traitement évacuateur ou épurateur et traitement spécifique. Quelle que soit l'intoxication, chacun de ces traitements doit être envisagé et éventuellement mis en œuvre rapidement.

1. Le traitement symptomatique.

Le traitement symptomatique vise à corriger les défaillances induites par le toxique lui-même (par exemple : diarrhées profuses des intoxications par les champignons) ou résultant de complications intercurrentes (par exemple : pneumopathie d'inhalation des comas toxiques). La prise en charge de ces défaillances vitales est une urgence; elle ne doit pas être retardée par la réalisation d'examens complémentaires ni par la réalisation d'un traitement évacuateur et/ou épurateur (39).

- **Complications neurologiques :** Les troubles neurologiques d'origine toxique relèvent de plusieurs mécanismes dont la connaissance est primordiale pour la prise en charge des patients intoxiqués. Le pronostic dépend étroitement du mécanisme, fonctionnel ou lésionnel, de l'atteinte du système nerveux central (39).

- **Complications respiratoires :** Les paramètres de surveillance de la ventilation mécanique des patients intoxiqués ne diffèrent pas des autres situations. L'instauration d'une ventilation mécanique doit nécessiter une surveillance initiale rapprochée en raison d'un risque de défaillance hémodynamique (vasoplégie d'origine toxique), d'un barotraumatisme (cocaïne) ou d'un déséquilibre acidobasique (39).

- **Complications circulatoires :** Il est impératif de bien isoler les mécanismes de toxicité potentielle : toxicité directe sur le cœur et les vaisseaux, toxicité indirecte (hypovolémie, hypoxie, troubles métaboliques...).

- **Complications hépatiques :** En cas d'hépatite fulminante un contact avec un centre de transplantation hépatique doit être pris précocement (39) .

2. Le traitement épurateur

Il vise à diminuer l'absorption digestive des toxiques.

✓ **Après pénétration par voie digestive :**

a) Décontamination gastro-intestinale :

La décontamination digestive a pour objectif d'évacuer les toxiques présents dans la lumière digestive. Elle comprend le lavage gastrique, l'administration de charbon activé par voie orale en dose unique et l'irrigation intestinale (12).

La décontamination diminue ou d'empêche l'absorption du toxique et sa pénétration dans le sang ou les tissus. L'élimination a pour but d'augmenter ou d'accélérer l'élimination du toxique soit par les voies d'élimination naturelle ou par des techniques artificielles (40).

o L'administration de charbon activé :

En raison de son pouvoir d'absorption de nombreuses substances, le charbon activé est l'un des traitements permettant la décontamination digestive ou l'accélération de l'élimination systémique de principes actifs toxiques, essentiellement des médicaments, lors d'intoxications aiguës ou de surdosages thérapeutiques. Les études récentes, tant chez les volontaires sains que chez les intoxiqués donnent au charbon activé une place primordiale parmi les techniques d'épuration digestive (40).

Le charbon activé en dose unique par voie orale est réservé à l'ingestion depuis moins d'une heure de quantités toxiques d'une substance carbo-adsorbable (12). Il prévient l'absorption digestive de nombreuses substances s'il est administré précocement et s'avère d'une efficacité remarquable, en comparaison de celle donnée par le lavage gastrique ou le sirop d'ipéca. L'administration de charbon activé est envisagée pour un toxique connu pour être adsorbé par le charbon, et ceci dans l'heure qui suit l'ingestion. Le charbon activé n'adsorbe pas les alcools (éthanol, méthanol, éthylène glycol), le lithium, les sels de fer et les éléments à traces métalliques (41).

o Lavage gastrique :

le principe du lavage gastrique implique l'administration par une sonde nasogastrique d'un calibre adéquat de petits volumes de liquides tièdes qui sont aspirés dans l'espoir de récupérer une quantité significative de substance toxique présente dans l'estomac (40).

Les indications du lavage gastrique concernent les toxiques qui ne sont pas adsorbés par le charbon activé. Le lavage gastrique n'est recommandé que dans la mesure où le patient est vu dans l'heure qui suit l'ingestion. Il est contre indiqué en cas de (42):

- Troubles de déglutition et dont les voies aériennes ne sont pas protégées, patient comateux non intubé.
- L'ingestion de produits caustiques.
- L'ingestion d'hydrocarbures pétroliers.

- Les vomissements provoqués : Sirop d'ipéca et d'apomorphine

L'émétine, un des principes actifs du sirop d'ipéca, à une action irritante sur la muqueuse gastrique entraînant des vomissements qui sont également la conséquence d'une action centrale des alcaloïdes. Pratiquement 85 % des patients vomissent au bout de 25 à 30 minutes après l'administration d'une dose unique de sirop d'ipéca (40).

Les études cliniques sont peu nombreuses, et la plupart ont exclu l'utilisation du sirop d'ipéca lors des intoxications sévères (43).

- b) Autres méthodes de décontamination gastro-intestinale :

- Évacuation endoscopique des toxiques :

- Les laxatifs :

Les laxatifs sont supposés diminuer l'absorption digestive des substances en accélérant l'expulsion des substances toxiques du tube digestif. La plupart des toxiques étant absorbés dans la partie haute du tube digestif, l'intérêt de l'utilisation de laxatifs devrait logiquement se limiter aux substances dont la résorption est lente et distale. Les principaux laxatifs étudiés sont le sorbitol et les sels de magnésium ou de sodium (40).

- Irrigation intestinale :

La réalisation d'une irrigation intestinale a pour objectif d'accélérer dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal l'élimination mécanique du contenu entérique. Elle fait appel à l'administration via une sonde nasogastrique d'un volume horaire important d'une solution osmotique composée de polyéthylène glycol et d'ions, jusqu'à l'obtention de selles claires (40). L'irrigation intestinale est indiquée dans l'ingestion de doses potentiellement toxiques de médicaments à libération prolongée ou de fer (12).

- Dialyse gastro-intestinale :

Son principe repose sur le fait que l'organisme sécrète quotidiennement des volumes très importants de liquides digestifs qui contiennent le toxique à une concentration égale à sa fraction plasmatique libre. Le charbon activé va fixer les toxiques par adsorption ajoutant ainsi un facteur supplémentaire de clairance corporelle totale. L'adsorption digestive de

substances présentes dans le sang s'explique par la création d'un gradient de concentration entre le sang et la lumière digestive où se trouve le charbon. La dialyse des toxiques peut être expliquée par une diffusion passive, un transport facilité, une sécrétion active ou une sécrétion biliaire. Le cycle entéroentérique ou entérohépatique du toxique peut également être interrompu. Enfin, l'administration de doses multiples permet de diminuer l'effet de d'absorption des substances initialement captées (41).

✓ **Après pénétration par voie respiratoire :**

L'élimination par voie respiratoire concerne en particulier des gaz (CO, HCN) et des substances volatiles (acétone, alcools, éther, benzène). La chambre hyperbare est utile en cas d'intoxication par le monoxyde de carbone ; elle permet d'accroître la vitesse d'élimination du monoxyde de carbone. L'élimination convient alors d'évacuer l'air expiré par la victime à l'extérieur de la pièce où elle est traitée (12).

✓ **Après fixation sur les téguments et les muqueuses oculaires :**

Déshabiller rapidement et complètement. Laver abondamment la peau pendant plusieurs minutes sans frotter. Après projection oculaire laver pendant 10 min au besoin après instillation d'une goutte de collyre anesthésique qui permettra ce lavage prolongé.

○ Décontamination cutanée : La décontamination cutanée est réalisée par des sauveteurs protégés par des gants : le déshabillage et le retrait des bijoux. La décontamination est immédiate avec l'eau du robinet et suit la règle des 3 quinze. Lavage du patient à l'eau pendant 15 minutes avec une eau de température > 15°C à 15 cm des lésions (12).

○ Décontamination oculaire : La décontamination oculaire répond aux mêmes indications. L'irrigation oculaire à l'eau doit être entreprise immédiatement et suit la règle des 3 quinze (éviter une surpression oculaire). Il convient d'écarter les paupières et d'instiller le liquide de lavage dans les yeux du patient en décubitus dorsal. Il est souhaitable d'effectuer le retrait des lentilles en cours de décontamination (12).

3. Le traitement évacuateur

Le traitement épurateur vise à accroître l'élimination des toxiques sous forme inchangée. De nombreuses techniques visant à augmenter l'élimination des toxiques ont été

utilisées soit en modifiant l'élimination par les voies normales (diurèse forcée, diurèse alcaline, charbon de bois à doses répétées), ou en utilisant des techniques d'épuration artificielles (hémodialyse, hémofiltration, hémoperfusion, échanges plasmatiques, exsanguinotransfusion et plus récemment le MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) (40).

✓ **Élimination rénale :**

La voie rénale est la principale voie d'élimination des toxiques. Il est possible d'accélérer et d'intensifier cette excrétion en stimulant la diurèse.

○ La diurèse osmotique alcalinisante : L'alcalinisation urinaire est une méthode thérapeutique qui augmente l'élimination des toxiques en administrant du bicarbonate de sodium en intraveineux pour atteindre un pH urinaire supérieur ou égal à 7,5. L'alcalinisation se fait alors par l'ajout de bicarbonate de sodium (100 mmol/L) dans un soluté de dextrose 5%, avec un apport potassique maintenant la kaliémie à plus de 4 mmol/L. Au pH physiologique la plupart des toxiques sont en partie sous forme non dissociée. L'importance de la dissociation dépend de la constante d'ionisation (K_a) et du pH du milieu. Pour un toxique acide, le degré d'ionisation est plus élevé à pH 8 qu'à pH 7,4 et de ce fait la quantité éliminée dans les urines est plus importante. Par ailleurs, l'alcalinisation n'a un effet significatif que si la voie rénale est prépondérante dans l'élimination du toxique (40).

○ L'acidification des urines : Obtenue par l'acide ascorbique ou le chlorure d'ammonium. Elle peut accélérer l'excrétion de la quinine, de la quinidine, de la strychnine. Cependant elle n'est plus recommandée dans les intoxications par les amphétamines ou la phénylcyclidine (12).

✓ **Élimination extrarénale :**

○ Hémodialyse : L'hémodialyse est fondée sur le principe de la diffusion, à travers une membrane semi-perméable, de substances de faible poids moléculaire et hydrosolubles. Seuls les toxiques de poids moléculaire inférieur à 600 daltons et très hydrosolubles sont potentiellement éliminés de manière efficace. Bien que de nombreux toxiques soient dialysables, la plupart ne répondent pas aux critères cinétiques ou toxico-dynamiques d'efficacité (40).

- L'hémo perfusion : L'hémo perfusion consiste à faire passer le sang sur une colonne absorbante, le plus souvent du charbon activé. L'affinité de liaison du toxique sur le charbon activé doit être supérieure à celle pour les protéines plasmatiques ou pour les cellules sanguines (40).

- Échanges plasmatiques, Exsanguino-transfusion : L'exsanguino-transfusion et la plasmaphérèse consistent à échanger la totalité ou une partie du contenu du secteur vasculaire. Du point de vue cinétique les seules indications de ces deux techniques seraient des intoxications par des toxiques dont l'espace de diffusion est limité au secteur vasculaire ou extracellulaire. En fait, ces méthodes ne permettent pas de retirer des quantités appréciables de toxique et n'ont donc aucune indication dans le but d'un traitement épurateur (40).

- Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS): Le MARS associe les principes de la dialyse rénale et ceux d'une dialyse « hépatique » permettant l'élimination de substances hydrosolubles et de substances fortement liées à l'albumine (40).

4. Le traitement antidotique

Les antidotes sont apparus dès l'aube de l'histoire de la médecine étaient considérés comme moyen surnaturels, une magie blanche pour le bien le plus précieux de l'homme : Sa santé.

Ce n'est qu'au cours du dernier siècle, et grâce aux études de toxicocinétique et toxicodynamique et à l'échange notions acquises et des expériences cliniques entre les professionnels de la santé, qu'on a pu établir la valeur scientifique réelle des antidotes (4).

a) Définition d'un antidote :

Plusieurs définitions d'antidotes ont été proposées parmi lesquelles on peut citer: "C'est le remède qui neutralise les effets du toxique", ou "l'antidote est une substance thérapeutique utilisée pour contrecarrer l'action toxique d'un xénobiotique spécifique" (6). Ou encore, que le terme d'antidote est souvent utilisé pour désigner des chélateurs ou des antagonistes.

- Chélateurs : Corps chimiques capables d'entrer en réaction avec certains poisons métalliques pour former des complexes solubles facilement éliminables.

- Antagonistes : Produits capables soit d'entrer en compétition avec le toxique au niveau de son site d'action, soit de lutter contre certains effets toxiques par un effet pharmacologique inverse.

Pris littéralement, toute intervention entreprise après l'intoxication, y compris l'utilisation des émétiques, du charbon actif ou des anticonvulsivants peut être considéré comme antidotes.

Cette large définition a donné lieu à des pratiques incertaines et douteuses, comme le mythe de l'antidote universel, qui supposé, peut neutraliser les effets de la substance toxique indépendamment de ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques. Malheureusement, l'antidote universel n'existe pas, et pour la plupart des intoxications, des antagonistes directs de l'agent toxique ne sont pas disponibles (44).

La définition la plus probante est celle proposée par F. Baud qui définit l'antidote comme étant "un médicament dont l'action spécifique est capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau des récepteurs ou des cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication ou en facilite la prise en charge"(6).

b) Classification des antidotes

La diversité marquée au sein des mécanismes de toxicité mène à une diversité de mécanisme d'action des antidotes. De ce fait, une classification des antidotes basée sur le mécanisme d'action paraît, du fait que quelques antidotes ont plus qu'un mécanisme d'action par lequel ils altèrent la toxicité ou l'effet de la substance toxique. En outre pour quelques antidotes le mécanisme d'action n'est pas bien élucidé ou reste encore controversé (4).

Prenons en compte toutes ces restrictions, 2 classifications internationales ont été proposées :

✓ **Classification des antidotes et autres agents utiles dans le traitement des intoxications humaines selon le programme international sur la Sécurité chimique l'IPCS :**

- Définition et objectifs du programme international sur la sécurité chimique (PISC)

Le PISC est un programme conjoint de l'organisation internationale du travail (OIT), du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) et de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Le PISC est lancé en 1980 pour évaluer les risques que les substances chimiques font courir à la santé de l'homme et à l'environnement. Il permet à tous les pays d'élaborer leurs propres mesures de sécurité chimique, de donner des conseils sur la façon d'utiliser ces mesures, de renforcer la capacité de chaque pays à prévenir et à combattre les effets néfastes des substances chimiques ainsi de faire face aux situations d'urgence (45).

- Principales activités de l'IPCS

Les principales activités menées par le Programme international de la sécurité chimique (IPCS) sur les antidotes visent à (46):

- Evaluer leur efficacité dans la pratique clinique.
- Diffuser les informations évaluées.
- Promouvoir la disponibilité d'antidotes utiles.

L'IPCS a défini l'indication d'environ 100 antidotes et agents utilisés dans le traitement des empoisonnements tels que les émétiques, les cathartiques, les solutions électrolytiques, les réducteurs d'absorption et les agents anti-moussants, ainsi que les procédures de traitement (46).

Le but du projet était de fournir un consensus faisant autorité sur l'efficacité des antidotes dans la pratique, ce qui facilitera la sélection et l'utilisation de produits pharmaceutiques et de techniques de traitement appropriés. Un des avantages de l'évaluation des antidotes a été la révision des critères de l'utilisation d'antidotes et, par conséquent, de nouvelles approches et recommandations concernant leur utilisation ont été développées (46).

- L'efficacité relative des antidotes selon l'IPCS

Bien que différents antidotes aient reçu le même score de classification dans le système énuméré établi par IPCS (voir tableaux), il est important que les cliniciens utilisant ces antidotes dans le traitement des patients empoisonnés reconnaissent que l'efficacité clinique des antidotes varie considérablement (46).

○ Classification des antidotes et autres agents utiles dans le traitement des intoxications humaines selon l'IPCS :

Sur la base des travaux d'évaluation en cours, la liste provisoire des antidotes d'origine a été examinée en 1993 par un groupe d'experts de pays développés et en développement et une liste IPCS consolidée des antidotes a été préparé dans le but de classer les antidotes et les médicaments apparentés en fonction de leur efficacité dans la pratique clinique et de l'urgence du besoin dans le traitement des patients intoxiqués. Cette liste d'antidotes n'est pas exhaustive mais doit servir d'outil dans le processus d'évaluation. La liste contient (voir les tableaux 4-5-6) (46):

- Groupe 1: 48 antidotes jugés utiles dans le traitement de l'empoisonnement.
- Groupe 2: 11 agents utilisés pour prévenir l'absorption des poisons, pour améliorer leur élimination ou pour fournir un soutien traitement.
- Groupe 3: 19 agents thérapeutiques utiles dans la gestion des empoisonnements.
- Groupe 4: 25 antidotes et agents apparentés considérés comme obsolètes.

Le premier groupe d'antidotes a été classé en termes d'urgence de la disponibilité à partir du moment où l'empoisonnement se produit comme suit :

- A : Obligatoire d'être immédiatement disponible (dans les 30 minutes)
- B : Obligatoire d'être disponible dans les 2 heures.
- C : Obligatoire pour être disponible dans les 6 heures.

En termes d'efficacité prouvée

- 1 : L'efficacité est bien documentée.
- 2. Largement utilisé, mais nécessitant des recherches plus approfondies concernant l'efficacité et / ou les indications
- 3 : Utilité discutable

Cette liste, largement diffusée, a contribué à accroître la disponibilité des antidotes dans un certain nombre de pays et à faire prendre conscience de leur véritable valeur dans la pratique clinique. La liste figure dans les Directives IPCS pour le contrôle des poisons publiées par l'OMS (46).

Tableau 4: Groupe1- les antidotes.

Antidotes	Indications	Classification
N-Acétylcystéine	Intoxication au paracétamol	B1
Acide folique	Intoxications aux agonistes de l'acide folique Intoxication au méthanol	B1 B2
Amylnitrite	Intoxication aiguë au cyanure	A2
Atropine	Intoxications par insecticides organophosphorés ou carbamates	A1
Benzylpenicilline	Intoxication aux amanitines	B3
Bétabloquants	Intoxications aux betas adrénergiques	A1
Bleu de méthylène	Méthémoglobinémie lors d'une intoxication aux nitrates, nitrites, aniline	A1
Bleu de Prusse	Intoxication au thallium méthionine Paracétamol	B2
Gluconate de calcium	Brûlures par acide fluorhydrique (AF), hypocalcémie compliquant des brûlures cutanées étendues par AF ou en cas d'ingestion d'AF.	A1
Dantrolène	Syndrome malin des neuroleptiques	A2
Déféroxamine	Intoxication aiguë au fer	B1
Diazépam	Intoxications aux organophosphorés ; Cloroquine	A2
Dimercaprol	Intoxications à l'arsenic	B3
Edétate Dicobaltique	Intoxication cyanhydrique	A1
Digoxine immune fab	Intoxication aux digitaliques	A1

4-dimethyl-amino-phenol (4-DMAP)	Intoxications aux cyanures	A2 ou B2
L'acide diéthylène triamine penta-acétique (DTPA)	Intoxications au cobalt	C3
Sodium calcium edetate (EDTA)	Intoxication au plomb	C2
Ethanol	Intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol	A1
Flumazénil	Intoxication aux benzodiazépines	B1
Glucagon	Intoxication aux bêtabloquants	A1
Hydroxocobalamine	Intoxication aux cyanures	A1
Isoprenaline	Intoxication aux Bêtabloquants	A1
Méthionine	Intoxication au Paracétamol	B1
4 méthypyrazole	Intoxication à l'éthylène glycol	A1
S-nitroso-N-acetylpenicilline	Intoxication au Mercure	C3
Nitroprussiate de sodium	Intoxication à l'ergot de seigle	A1
Naloxone	Intoxication aux opiacés	A1
Néostigmine	Symptômes anticholinergiques périphériques	B1
Obidoxime	Intoxications aux organophosphorés	B2
Oxygène	Intoxications aux cyanures, aux Monoxyde de carbone, sulfure d'hydrogène	A1
Oxygène hyperbarique	Intoxication de carbone monoxyde	C2
Propranolol	Intoxication par les Bêtamimétiques	A1

Physostigmine	Syndrome anticholinergique central	A1
Phentolamine	Agonistes alpha-adrénergiques	A1
Phytoménadione (vitamine K1)	Intoxication aux dérivés coumariniques, Ferula communis	C1
Pralidoxime	Intoxications aux insecticides organophosphorés	B2
Pyridoxine	Intoxication à l'Isoniazide Hydrazines	A2
Sulfate de protamine	Intoxication à l'héparine	A1
Thiosulfate de sodium	Intoxication aux cyanures	A1
L'acide dimercaptosuccinique (Succimer)	Intoxication par mercure, arsenic, bismuth, cadmium, cobalt, plomb, Platinum	C3
Silibinine	Intoxication d'amanitines	B2
Sodium Nitrite	Intoxication aux cyanures	A1
Nitroprussiate de sodium	Intoxication à l'ergotisme	A1
Thiosulfate de sodium	Intoxication aux cyanures	A1
Triéthylènetétramine	Intoxication de cuivre	C2
Acide 2,3-dimercapto- 1-propanesulfonique (DMPS)	Intoxication cobalt, or, mercure	B2

Tableau 5: Groupe 2 -Agents utilisés pour empêcher l'absorption des poisons, pour améliorer l'élimination ou pour traiter de façon symptomatique les effets sur les fonctions corporelles.

Antidotes	Indications	Classification
L'Ipeca	Emétique	A2
Magnesium Citrate, Sulfate, Hydroxide	Laxatifs et pour lavage des intestins	B3
Mannitol, Sorbitol, Lactulose Sodium Sulfate, Phosphate, Bicarbonate Polyethylene Glycol solution electrolyte Lavage	Lavage de l'intestin	B3
Bicarbonate de sodium	Agent alcalinisant l'urine et le sang	A1
Charbon actif	Agent pour prévenir l'absorption du toxique	A1
Amidon		A3
Gluconate de calcium (Gel) Polyethylene Glycol	Agents pour prévenir de l'absorption ou le dommage de la peau	A1
Diméthicone	Agent anti-mousse	A1

Tableau 6: Groupe 3-Autres agents thérapeutiques utilisés pour le traitement de l'empoisonnement.

Antidotes	Indications
Benztropine	La dystonie
Bicarbonate de sodium	L'Acidose métabolique, troubles cardiaques (en cas d'overdose d'antidépresseurs cycliques)
Chlorpromazine	Les états psychotiques avec agitation sévère
Corticostéroïdes	Les réactions allergiques aiguës, œdème laryngé (systémique / topique, thrombocytopénie, œdème muqueux inhalé)
Diazepam	Les convulsions, excitation, anxiété, hypertonie musculaire
Diphenhydramine	La dystonie
Dobutamine	La dépression myocardique
Dopamine	La dépression myocardique et la relaxation vasculaire
Epinephrine (Adrenaline)	Le choc anaphylactique, l'arrêt cardiaque, et la dépression du myocarde
Furosemide	La rétention du liquide, insuffisance ventriculaire gauche
Glucose	L'hypoglycémie
Haloperidol	Les hallucinations et autres états psychotiques
Heparine	L'hypercoagulation
Magnesium Sulphate	Les arythmies cardiaques
Mannitol	L'œdème cérébral, rétention d'eau
Oxygene	L'hypoxie
Pancuronium	La rigidité musculaire, convulsions, ventilation mécanique
Promethazine	Les réactions allergiques
Salbutamol	La bronchoconstriction (systémique / inhalé)

Certains agents pharmaceutiques utilisés dans le traitement de l'intoxication ne sont pas, par définition, des antidotes, mais forment néanmoins une importante partie de l'arsenal thérapeutique, nécessitant leur disponibilité immédiate en cas de besoin (46).

Tableau 7: Groupe 4 - Antidotes et agents apparentés considérés comme obsolètes.

Antidotes et agents apparentés	Indications
Acétazolamide	Comme diurétique
Acide ascorbique	Méthémoglobinémie
Acide aurintricarboxylique (ATA)	Béryllium
Bêta-aminopropionitile	Caustiques
Huile de ricin	Comme cathartique
Sulfate de cuivre	Comme émétique
Cyclophosphamide	Or, Paraquat
Cystéamine	Paracetamol
Diéthylthiocarbamate	Thallium
Dithizone	Thallium
Fructose	Ethanol
Guanidine-Précurseurs	Botulisme
Levallorphan	Opiacés
Nalorphine	Opiacés
Permanganate de potassium	Fluorures
Chlorure de sodium	Comme émétique
Salicylate de sodium	Béryllium
Strychnine	Central nerveux système dépresseurs
Sulfadimidine	Amanitines
Tanins	Alcaloïdes
Acide tdéhiocétique	Amanitines
Tocophérol (vitamine E)	Paraquat
Chlorure de tolonium	Méthémoglobinémie

✓ **Classification selon la nature de l'action de l'antidote :**

Cette classification divise les antidotes en trois grandes catégories, les antidotes chimiques, les antidotes pharmacologiques et les antidotes fonctionnels.

Les antidotes chimiques (44): regroupe les antidotes qui agissent en limitant l'accès du toxique à sa cible biologique.

- En neutralisant le toxique dans le compartiment sanguin. Le toxique devient inerte et facilement éliminable par l'émonctoire rénal.
- En inhibant une voie métabolique conduisant à un métabolite toxique.
- En favorisant une voie naturelle de détoxication
- En réactivant un système enzymatique comme le système des cholinestérases, par rupture d'une liaison covalente spontanément irréversible, dans l'intoxication aigue par les insecticides organophosphorés.

Les antidotes pharmacologiques (44): ce sont des antidotes qui agissent sur le couple toxique-récepteur, en s'opposant aux effets toxique au niveau biochimique le plus fin par :

- Antagonisme spécifique (Nalaxone, Flumazénil, atropine)
- Manipulation d'une constante d'affinité (oxygène hyperbare)

Dans ces deux cas, l'antidote agit par compétition. La concentration des deux substances au niveau du récepteur, et leur affinité respective pour ce dernier jouent un rôle déterminant.

Les antidotes fonctionnels (44): l'action thérapeutique intervient en aval du site d'action et corrige plus au moins complètement les effets du toxique (glucagon, bleu de méthylène, vitamine K...).

Les antidotes exercent leurs effets thérapeutiques en utilisant divers mécanismes pharmacologiques.

Tableau 8: Classification d'exemples d'antidotes selon le mécanisme d'action(6).

Mécanisme d'action	Les Antidotes
Diminution de la résorption ou de la distribution du toxique.	<ul style="list-style-type: none"> • Chélateurs des métaux • Hydroxocobalamine • Immunothérapie
Réduction de la conversion dans l'organisme d'un toxique en un métabolite plus toxique	<ul style="list-style-type: none"> • 4 méthypyrazole • Ethanol
Augmentation d'une voie d'élimination de détoxication	<ul style="list-style-type: none"> • Chélateurs des métaux, • N-acétylcystéine • thiosulfate de sodium
Antagonisme spécifique du toxique au niveau de son récepteur	<ul style="list-style-type: none"> • Naloxone • Flumazénil, • Atropine
Manipulation de la constante d'affinité	<ul style="list-style-type: none"> • Oxygénothérapie hyperbare
Réactivation d'un récepteur enzymatique	<ul style="list-style-type: none"> • Oximes
Action spécifique sur les effets du toxique	<ul style="list-style-type: none"> • Oxygène • Glucagon

Si certains antidotes sont indispensables dans un service d'urgence et doivent donc être disponibles immédiatement, d'autres, en raison de leur faible fréquence d'administration et de leur coût, doivent simplement être disponibles dans un délai raisonnable.

c) Modes d'action des antidotes :

Plusieurs types d'action sont possibles (47):

• Modification de la toxico-cinétique :

L'antidote « empêche » le toxique d'atteindre sa « cible » :

- En neutralisant le toxique avant son absorption digestive (adsorption par le charbon activé) ou dans le secteur circulant (chélateurs des métaux, hydroxoco-balamine, immunothérapie) ;

- En inhibant une transformation métabolique (éthanol, fomépizole) ;
- En favorisant une voie d'élimination (chélateurs des métaux) ou de détoxification (N-acétylcystéine, thiosulfate de sodium).

- **Modification de la toxicodynamie :**

L'antidote s'oppose aux effets du toxique au niveau de récepteurs spécifiques :

- En déplaçant le toxique de son récepteur par un antagoniste spécifique (Naloxone, Flumazénil)
- Par manipulation de la constante d'affinité (oxygénothérapie hyperbare) ;
- Par réactivation d'un récepteur enzymatique (oximes).

- **Traitement « spécifique » des effets du toxique :**

L'antidote « corrige » de façon spécifique les effets du toxique :

- En aval du site d'action : atropine, glucose, bleu de méthylène... ;
- En court-circuitant la liaison toxique-récepteur : glucagon (bêta-bloquants).

En présence d'une intoxication, l'indication d'un traitement par antidote doit tenir compte de la cinétique de l'antidote par rapport à celle du toxique (demi-vie, voies d'élimination...), de son mode d'administration ainsi que de ses possibles effets secondaires.

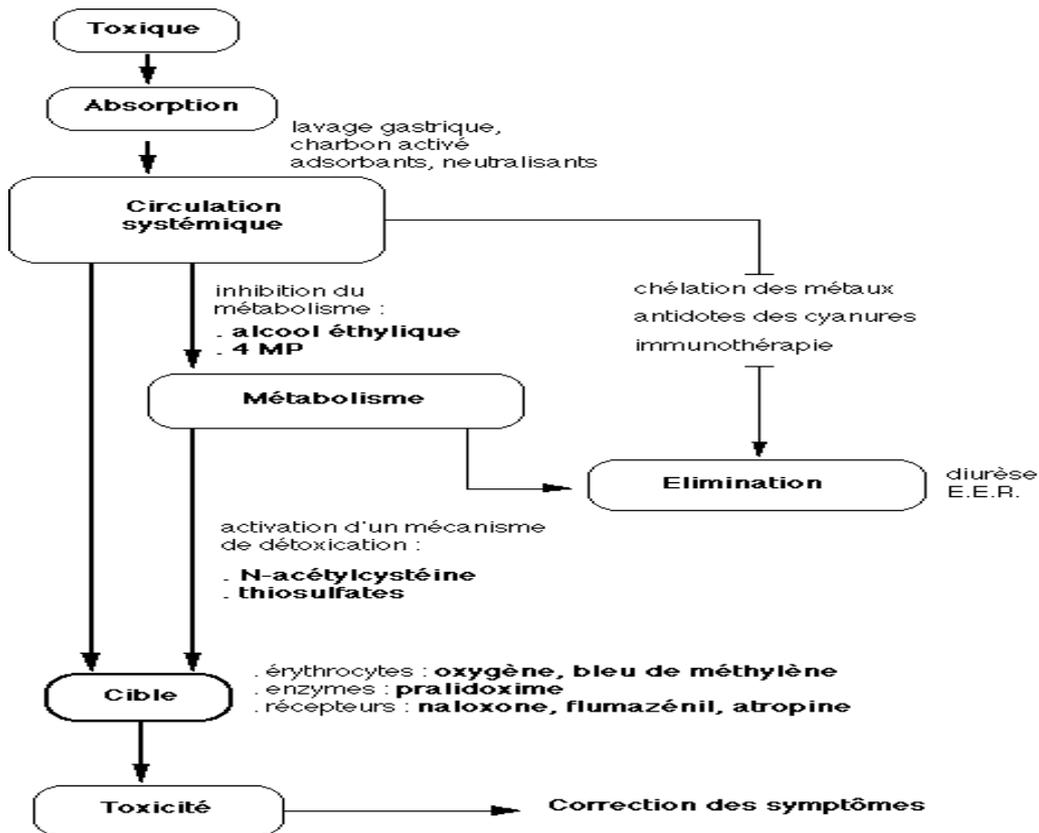


Figure 1: Les différents sites d'action des antidotes (47)

d) Particularité de l'indication des antidotes.

La particularité de l'indication d'un antidote se voit présente dans les paramètres suivants :

✓ **De la durée d'action respective du toxique et de l'antidote.** La Naloxone, antagoniste à courte durée d'action, utilisée lors d'intoxications par des opiacés de demi-vie plus longue, va corriger les effets du toxique sans modifier sa cinétique : le patient ne présente plus de signes d'intoxication, mais il est toujours intoxiqué, le risque de « remorphinisation » est élevé lors de l'administration d'une dose isolée.

✓ **Du risque iatrogène,** en prenant en compte l'évolution naturelle de l'intoxication et le bénéfice escompté. Ainsi, l'utilisation de Flumazénil lors d'une intoxication par benzodiazépines peut « démasquer » la présence méconnue d'un toxique convulsivant (antidépresseur tricyclique le plus souvent) ;

✓ **De la faible disponibilité et du coût souvent élevé de l'antidote** (anticorps antidigitaliques), à mettre en balance avec le coût de l'utilisation alternative de moyens (parfois plus invasifs), consommateurs de temps et/ou de matériels.

Ainsi l'antidote :

- Peut-être utile en urgence : c'est le cas du Flumazénil et de la Nalaxone, utilisés comme aide au diagnostic de troubles neuropsychiques, d'un coma, ou pour lever une dépression respiratoire aiguë.

- Est indispensable dans les premières heures de l'évolution d'une intoxication potentiellement grave par un toxique lésionnel (paracétamol) alors que les signes cliniques sont absents.

- Peut optimiser une thérapeutique symptomatique déjà éprouvée.

En terme d'efficacité, tous les antidotes n'ont pas la même valeur, certains peuvent modifier à eux seuls l'évolution clinique, d'autres n'ont pas un impact toxicocinétique et modifient l'intensité et la durée d'intoxications, enfin certains constituent une thérapeutique d'appoint à la thérapeutique symptomatique (46).

En effet, l'amélioration clinique obtenue par l'utilisation d'un antidote n'est pas forcément pérenne, certains patients ainsi traités doivent être systématiquement hospitalisés en unité de soins intensifs pour bénéficier d'une surveillance continue. Le recours à un antidote représente une thérapeutique spécifique. Les antidotes ne doivent donc pas être utilisés dans un but diagnostique aveugle mais uniquement après obtention d'un diagnostic étiologique certain (48).

e) Monographie des antidotes essentiels aux urgences : (e)

✓ Antidotes indispensables aux urgences :

Parfois utiles dès la phase pré-hospitalière, ils sont souvent utilisés dans la pratique courante et nécessitent une bonne connaissance de leurs indications et de leurs limites.

- **Atropine sulfate**

Dès le moyen Age, on a utilisé les préparations de belladone en sorcellerie comme poison ou cosmétique. L'arbuste responsable de ces effets a été appelé *Atropa belladonna* d'après « atropos et « belladonna (en raison de l'usage mydriatique très en vogue à cette époque parmi les femmes italiennes et cherchant à accroître le vouleté et le tragique de leur regard). La belladone , Alcaloïde extrait de solanacées, est la source principale de l'atropine) (49)

Mécanisme d'action :

L'atropine s'oppose aux effets muscariniques de l'acétylcholine par un mécanisme compétitif. C'est un antagoniste compétitif, non sélectif des récepteurs muscariniques

Indications thérapeutiques :

Intoxications par insecticides organophosphorés ou carbamates anticholinestérasiques, médicaments parasymphomimétiques, intoxications aux champignons (syndrome insecticides organophosphorés).

Effets secondaires :

Sécheresse buccale, tachycardie, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, agitation, confusion mentale.

Contre-indication (49):

- ✓ Glaucome par fermeture de l'angle par ses propriétés mydriatiques.
- ✓ Ileus paralytique pour ses propriétés spasmolytiques.
- ✓ Hypertrophie prostatique ou il majore le gêne de miction
- ✓ Chez les femmes enceintes.
- ✓ On doit la prescrire avec précaution chez l'insuffisant coronarien et hyperthyroïdien en raison de ses propriétés tachycardisants et chez l'enfant, le sujet âgé ou le patient présentant des signes de détérioration cérébrale.

Posologie :

1 ampoule = 1 mg. Variable selon le toxique et la gravité de l'intoxication, de 1-2 à 5 mg IV (0,05 mg/kg chez l'enfant), pouvant aller jusqu'à 20 à 30 mg en quelques heures, notamment dans l'intoxication aux insecticides ou aux neurotoxiques organophosphorés (titration en fonction de l'effet sur la bradycardie et l'hypersécrétion trachéo-bronchique). En prévision d'un possible attentat terroriste, il est important de connaître l'état des stocks d'atropine et de pralidoxime (47).

- **Bicarbonate de sodium molaire (8.4%) ou lactate de sodium molaire (11,2 %)**

Mécanisme d'action :

Les sels de sodium ont une action directe sur le courant sodique, à la phase initiale du potentiel d'action des cellules myocardiques.

Indications thérapeutiques :

Troubles de conduction intra-ventriculaire en cas d'intoxication aux antiarythmiques, aux antidépresseurs tricycliques, à la chloroquine, au dextropropoxyphène... (effet stabilisant de membrane avec élargissement du complexe QRS).

Effets secondaires :

Hypokaliémie, alcalose métabolique, surcharge sodique.

Posologie :

100 à 200 mL en perfusion intraveineuse lente sur une bonne voie veineuse (soluté hypertonique) avec apport de KCl : 2 g/250 mL) sans dépasser 750 mL (en se basant sur l'affinement du complexe QRS) (47).

- **Chlorure de méthyl thioninium (bleu de méthylène)**

Mécanisme d'action :

Agit comme co-facteur dans la réduction intra-érythrocytaire de la méthémoglobine, en présence de NADPH, chez les sujets non déficients en G6PD (la G6PD intervient dans la glycolyse aérobie qui permet la production de NADPH).

Indications thérapeutiques :

Méthémoglobinémie lors d'une intoxication aux nitrates, nitrites, aniline, etc. L'administration concomitante d'oxygène permet d'augmenter la quantité d'O₂ dissous. Il est peu efficace en cas de sulfhémoglobinémie ou de méthémoglobinémie due à l'ingestion de chlorates de sodium ou de potassium (en raison d'altérations membranaires érythrocytaires et de l'inactivation de la G6PD). Dans ce cas, l'exsanguino-transfusion peut être nécessaire pour corriger l'hémolyse et la méthémoglobinémie. Le bleu de méthylène est à administrer en présence de symptômes d'hypoxie et/ou d'une méthémoglobinémie $\geq 30\%$.

Effets secondaires :

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, vertiges, dyspnée, anémie hémolytique. Le bleu de méthylène est lui-même un agent oxydant, donc méthémoglobinisant à fortes doses.

Posologie :

Ampoule de 1 ml de solution à 1 %, soit 10 mg/ampoule. Chez l'adulte : 1 à 2 mg/kg, soit 5 à 10 ampoules diluées dans du glucosé 5 % ou du sérum physiologique à administrer en 10 à 15 minutes par voie IV. On peut répéter cette dose une heure après, à la même posologie (sans dépasser 7 mg/kg). Le critère d'arrêt ou de poursuite du traitement est le pourcentage de méthémoglobinémie (la coloration des téguments n'est pas un bon indicateur)(47).

• **Diazépam**

Sans insister sur ce médicament bien connu de tous les urgentistes, il faut rappeler que de nombreux toxiques peuvent être convulsivants :

- l'isoniazide ;
- les antidépresseurs tricycliques (et plus rarement les antisérotoninergiques) ;
- les phénothiazines ;
- les psychostimulants (amphétamines, cocaïne, ecstasy, théophylline, caféine, éphédrine...) ;

- les rodenticides (strychnine, chloralose, crimidine...);
- les anesthésiques locaux;
- les chélateurs (déféroxamine, D-pénicillamine...).

A signaler l'intérêt, actuellement controversé, du diazépam intraveineux dans le traitement de l'intoxication sévère à la chloroquine (alors utilisé à doses importantes : 1 à 2 mg/kg en dose de charge, puis 2 à 4 mg/kg/j) (47).

- **Fumazénil**

Mécanisme d'action :

Antagoniste compétitif, spécifique des récepteurs aux benzodiazépines.

Indications thérapeutiques :

Intoxication pure aux benzodiazépines ou aux imidazopyridines (zolpidem, zopiclone). Il peut être une aide au diagnostic d'un coma ou de troubles neuropsychiques inexplicables, d'une dépression respiratoire, en particulier chez le sujet âgé.

Contre-indications et précautions :

Intoxication concomitante aux antidépresseurs tricycliques ou à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (risque de convulsions). Sa demi-vie courte expose, en cas d'administration unique, à une nouvelle aggravation des troubles de conscience et de la dépression respiratoire. L'utilisation chez un intoxiqué dépendant expose au risque de syndrome de sevrage (convulsions) et nécessite une titration. Il peut être utilisé en injections intraveineuses discontinues ou en perfusion intraveineuse continue.

Posologie :

Ampoules de 0,5 mg/5 mL ou 1 mg/10 mL. Chez l'adulte : 0,2 mg en IV, dose à répéter minute après minute jusqu'à administration de 1 à 2 mg (0,01 mg/kg chez l'enfant) pour atteindre l'objectif thérapeutique : obtention de signes de réveil franc et levée de la dépression respiratoire. En l'absence d'effet après l'administration de 2 mg, les troubles de conscience ne sont probablement pas dus uniquement aux benzodiazépines (47).

- **Gluconate de calcium.**

Mécanisme d'action :

En présence de fluor, forme un sel de fluorure devenu inactif.

Indications thérapeutiques :

Brûlures par acide fluorhydrique (HF), hypocalcémie compliquant des brûlures cutanées étendues par acide fluorhydrique ou en cas d'ingestion d'HF. Sur des bases expérimentales, il a été proposé (comme le chlorure de calcium) dans les intoxications aux inhibiteurs calciques (effet inotrope positif transitoire), sans que l'efficacité n'ait été démontrée en clinique humaine.

Effets secondaires :

Hypercalcémie, arythmie cardiaque (troubles du rythme en cas de prise concomitante de digitaliques), constipation.

Posologie :

Ampoule de 10 mL de solution à 10 % (10 mL = 1 g) ou gel à 2,5 %. La forme gel à 2,5% est adaptée aux brûlures cutanées (le plus souvent digitales) :

Ce traitement doit être appliqué le plus rapidement possible (après décontamination à l'eau), plusieurs fois par jour, et ce, pendant plusieurs jours. Le traitement des brûlures digitales peut nécessiter, après avis spécialisé toxicologique et chirurgical, l'administration de gluconate de calcium par voie IV ou intra-artérielle (1 ampoule dans 40 mL de glucosé 5 %, à administrer en 4 heures, à répéter si nécessaire) : dans ces cas, le contrôle régulier de la calcémie et de l'ECG est indispensable. De même, en cas de brûlures cutanées étendues ou lors d'ingestion, le pronostic vital peut être engagé par la survenue d'une hypo-calcémie nécessitant l'administration de gluconate de calcium par voie IV (sous contrôle de la calcémie et de l'ECG). Dans ce cas, on utilise 1 à 2 ampoules en IV lente, à renouveler si nécessaire. Les brûlures oculaires peuvent nécessiter l'administration intraoculaire de gluconate dilué (solution à 1 %) (47).

- **Hydroxocobalamine (vitamine B12)**

Mécanisme d'action :

Complexation des ions cyanures sous forme de cyanocobalamine atoxique. L'hydroxocobalamine restaure l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Indications thérapeutiques :

Intoxication aux cyanures et aux fumées d'incendie (parallèlement à l'administration d'oxygène).

Contre-indication :

Hypersensibilité connue à la vitamine B12 (à évaluer par rapport au risque vital).

Effets secondaires :

Risque allergique (rare dans cette indication), coloration rose des téguments et des urines.

Posologie :

Flacon de 2,5 g. Le kit contient 2 flacons de 2,5 g d'hydroxocobalamine à diluer. Dose initiale de 5 g (70 mg/kg chez l'adulte et l'enfant) en IV sur 30 minutes, à répéter une à deux fois en fonction de l'état clinique (si collapsus).

Il faut mentionner ici le thiosulfate de sodium, moins utilisé en France dans les intoxications aux cyanures et fumées d'incendie, qui peut être utile dans les intoxications aux nitriles donnant une symptomatologie retardée. Il entraîne une inactivation des cyanures par la voie de la rhodanèse de Lang avec formation de thiocyanate atoxique.

Il se présente sous la forme d'une solution à 25 %. La posologie en cas d'intoxication aux cyanures est de 50 mL de cette solution, soit environ 12,5 g chez l'adulte en IV très lente (1,62 mL/kg, soit 412 mg/kg chez l'enfant) (47).

- **N-Acétyl cystéines (NAC)**

Mécanisme d'action :

La NAC apporte dans le plasma de la cystéine, précurseur du glutathion intracellulaire. Le glutathion est capable de neutraliser le métabolite cytotoxique (N-acétyl-Pbenzoquinoneimine ou NAPBQI) issu de la biotransformation du paracétamol par la voie du cytochrome P-450-2E1. Lors d'une intoxication, le glutathion est consommé : la NAC permet de reconstituer le stock de glutathion. Elle aurait également un rôle cytoprotecteur hépatique non spécifique en s'opposant aux lésions oxydatives induites par certains toxiques.

Indications thérapeutiques :

Administration la plus précoce possible après ingestion d'une dose hépatotoxique de paracétamol (\geq à 150 mg/kg chez l'adulte, \geq 100 mg/kg chez l'enfant), à discuter (avis spécialisé toxicologique) en cas d'intoxication par d'autres hépatotoxiques (chloroforme, tétrachlorure de carbone, amanitines...). L'indication d'administration de la NAC doit être posée en fonction de la paracétamolémie, effectuée en urgence, et reportée sur le nomogramme prédictif de Prescott. En cas de prise en charge tardive ($>$ 8 heures après ingestion d'une dose toxique), la NAC devra être administrée sans attendre les résultats de la paracétamolémie.

Effets secondaires :

Rash cutané, bronchospasme, choc anaphylactoïde (rare). Ces manifestations sont plus fréquentes en cas de perfusion rapide de la dose de charge et/ou si l'indication n'est pas justifiée.

Posologie :

Flacon de 5 g/25 mL : 300 mg/kg/j au total, en perfusion intraveineuse, répartis en 150 mg/kg en 60 minutes, puis 50 mg/kg sur les 4 heures suivantes, et enfin 100 mg/kg sur les 20 heures suivantes. En cas d'administration par voie orale, la dose initiale est de 140 mg/kg en solution diluée, puis 70 mg/kg/4 heures (17 fois). Le traitement per os est aussi efficace que la voie intraveineuse : il présente comme inconvénients une administration difficile en cas de vomissements et une durée plus longue du traitement (72 heures). En cas d'atteinte hépatique,

le traitement devra être prolongé deux, voire plusieurs jours, jusqu'à la diminution des alanine-transférases et la remontée des facteurs de coagulation ; la dose recommandée actuellement est de 150 mg/kg/j en perfusion intraveineuse continue. Les seuls effets secondaires rapportés, en cas d'insuffisance hépatique, seraient une vasodilatation avec augmentation de la consommation d'Oxyène (47).

- **Naloxone**

Mécanisme d'action :

Antagoniste compétitif spécifique des récepteurs aux opiacés.

Indications thérapeutiques :

Diagnostic et traitement de l'intoxication aux opiacés (héroïne, morphine..., peu ou pas efficace sur la buprénorphine, la méthadone, le dextropropoxyphène), traitement de la dépression respiratoire due aux opiacés.

Effets secondaires :

En raison de sa demi-vie courte, risque de nouvelle dépression respiratoire (remorphinisation), risque également de syndrome de sevrage nécessitant une titration.

Posologie :

1 ampoule = 1 ml = 0,4 mg. Chez l'adulte : 1 ampoule à diluer dans 10 ml de sérum physiologique, à administrer à doses progressives de 0,1 mg toutes les 2-3 minutes (0,01 à 0,03 mg/kg chez l'enfant) jusqu'à 2 mg, voire au maximum 10 mg, en fonction de l'effet sur la fréquence respiratoire ; au-delà, la dépression respiratoire n'est probablement pas due aux seuls opiacés. L'objectif est de prévenir ou traiter la dépression respiratoire ; l'obtention ou le maintien d'une fréquence respiratoire supérieure à 12 c/minute est habituellement recommandé. Une perfusion intraveineuse continue peut être réalisée à la suite de l'injection initiale s'il existe un risque important de remorphinisation secondaire (intoxication par un morphinique d'action prolongée comme la méthadone ou d'héroïne à doses massives en cas de rupture de sachets dans le tube digestif). Une posologie horaire correspondante aux 2/3 de la dose efficace initiale est habituellement suffisante (47).

- **Phytoménadione (vitamine K)**

Mode d'action :

Facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs protéines de la coagulation.

Indications thérapeutiques :

Hypoprothrombinémie (surdosage en anti-vitamine K médicamenteux, intoxications par raticides anticoagulants ou plantes contenant des dérivés coumariniques (grande férule).

Effets secondaires :

Réaction d'hypersensibilité.

Posologie :

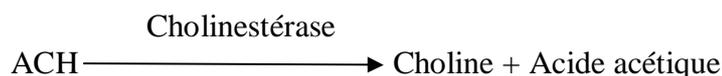
1 ampoule = 10 mg, soluté buvable et injectable. Elle est le plus souvent de 10 à 20 mg IV/24 h(± en association avec des facteurs de coagulation injectables), de 100 mg/j per os en cas d'intoxication aux raticides anticoagulants avec taux de prothrombine < 60 %.

Les doses ultérieures sont à ajuster selon la valeur du taux de prothrombine. Dans le cas d'ingestion de raticide fortement concentré, en solution huileuse, l'administration de vitamine K peut être nécessaire pendant plusieurs semaines. L'administration de vitamine K n'est pas reprise lorsque le taux de prothrombine reste supérieur à 60 % 48 heures après l'arrêt du traitement (47).

- **Pralidoxime (contrathion)**

Mécanisme d'action :

Les organophosphorés (OP) sont des pesticides organiques de synthèse utilisés essentiellement comme insecticides. Ce sont des anticholinestérasés, c'est-à-dire des inhibiteurs des cholinestérasés. L'acétylcholinestérase est l'enzyme qui dégrade in vivo l'acétylcholine (ACH) en choline et en acide acétique.



Les OP, se liant de façon irréversible à l'enzyme, empêchent la dégradation de l'ACH en bloquant son site de fixation au niveau de l'enzyme. Il s'ensuit une accumulation de l'ACH au niveau des terminaisons nerveuses parasympathiques, des fibres ganglionnaires et au niveau de la plaque motrice neuromusculaire. Par ailleurs et grâce à leur grande liposolubilité les OP traversent la barrière hémato-encéphalique et atteignent le système nerveux central (SNC) ou ils inhibent les cholinestérases (50). La pralidoxime réactive les cholinestérases en se fixant sur le groupement alkyl phosphate du complexe organophosphoré-cholinestérase (47).

Indications thérapeutiques :

A utiliser en association avec l'atropine dans les intoxications aux insecticides organophosphorés anticholinestérasiques et aux neurotoxiques organophosphorés (sarin, tabun, soman...). La pralidoxime n'est pas utile avec les carbamates insecticides car la liaison avec l'acétylcholinestérase est rapidement et spontanément réversible (47).

Effets secondaires :

Tachycardie, laryngospasme, vertiges, vision floue, augmentation de la pression artérielle, diplopie, élévation transitoire des enzymes hépatiques (47).

Posologie :

1 flacon = 200 mg de pralidoxime. Voie IV préférentielle, éventuellement SC ou IM. Dose de charge 400 mg à 2 g en perfusion intraveineuse de 30 minutes (enfant : 20 à 40 mg/kg), puis dose d'entretien 8 à 10 mg/kg/h. Durée du traitement : 4 à 6 jours et jusqu'à 3 semaines dans certains cas (47).

• **Tropatépine**

Mécanisme d'action :

Anticholinergique de synthèse agissant par antagonisme des effets muscariniques de l'acétylcholine au niveau central et périphérique.

Indications thérapeutiques :

Syndrome extrapyramidal des neuroleptiques, plus fréquemment dyskinésies au métoclopramide

Effets secondaires :

Effets atropiniques dose-dépendants (tachycardie, rétention urinaire, sécheresse de bouche...).

Contre-indiqué pendant la grossesse.

Posologie :

Ampoule de 10 mg. 10 à 20 mg en IM ou IV lente (pas de dose définie dans cette indication chez l'enfant, à adapter en fonction du poids) (47).

✓ Antidotes utiles aux urgences :

Certains antidotes, en raison de leur coût notamment, ne sont pas disponibles dans tous les services d'urgences : ils doivent cependant être obtenus si nécessaire dans un délai bref, idéalement en moins de 2 heures pour certains, auprès des Centres antipoison ou des pharmacies des hôpitaux.

• **Anticorps antidigoxine**

Mécanisme d'action :

Fragments Fab purifiés résultant de l'immunisation de moutons contre un complexe digoxine/albumine. L'administration de ces fragments permet de corriger les problèmes vitaux de l'intoxication : troubles de conduction, arythmies et hyperkaliémie, choc cardiogénique.

Indications thérapeutiques :

Intoxication aiguë par digoxine ou digitoxine, surdosage digitalique avec signes de gravité (âge, existence d'une cardiopathie antérieure, troubles de conduction, troubles du rythme, hyperkaliémie), intoxications par plantes contenant des glycosides cardiotoniques (digitale, laurier-rose...), intoxication par préparations à base de crapauds du genre Bufo. La

concentration sanguine de digitaliques, même élevée, n'est pas un critère d'utilisation des anticorps ; elle permet néanmoins, et chaque fois que possible, de confirmer l'intoxication avant l'utilisation d'un traitement coûteux.

Effets secondaires :

Réactions d'hypersensibilité en raison de l'origine ovine (des tests allergiques cutanés et conjonctivaux sont en principe actuellement recommandés, mais les réactions secondaires sont rares), exacerbation d'une décompensation cardiaque chez les patients traités habituellement par digitaliques.

Posologie :

Un flacon de 80 mg neutralise 1 mg de digoxine. Le calcul de la dose à administrer en cas d'intoxication aiguë ou de surdosage est complexe et controversé, aboutissant souvent à l'administration de 4 à 10 flacons.

Compte tenu du coût de cet antidote, il semble plus raisonnable de proposer de se fournir une quantité suffisante d'anticorps et d'administrer deux flacons en 15 à 30 minutes par voie IV, à renouveler dans l'heure, une à plusieurs fois si nécessaire en fonction de la réponse clinique. Cet antidote, à transporter et à conserver au froid, peut être retourné à l'organisme pourvoyeur en cas de non utilisation (47).

• **Éthanol**

Mécanisme d'action :

Dans les intoxications par l'éthylène glycol et le méthanol, il a été prouvé que l'éthanol en raison de sa grande affinité, détourne à son profit l'activité de l'alcool déshydrogénase, favorisant ainsi l'élimination rénale de ces toxiques sous forme inchangée (51).

Il agit par saturation de l'alcool déshydrogénase hépatique, empêchant la formation de métabolites toxiques. Avantageusement remplacé par le fomépizole (47).

Indications thérapeutiques :

Intoxication à l'éthylène glycol, au méthanol, aux autres alcools toxiques (47).

Effets secondaires :

Hypoglycémie, gastrite hémorragique, acidose métabolique, convulsions... En raison des troubles neurologiques que l'éthanol peut entraîner, la surveillance clinique du patient est difficile et son utilisation délicate chez l'enfant.

Posologie :

Ampoule de 25 ml contenant une solution à 26 %, soit environ 5 g d'alcool par ampoule, à administrer par voie IV, dans du sérum glucosé dilué à 5 %. La posologie est de 0,6 g/kg en dose de charge relayée par environ 100 mg/kg/h pour obtenir une alcoolémie entre 1 et 2 g/L, concentration nécessaire pour être efficace, nécessitant une adaptation en cas d'hémodialyse. L'alcoolémie doit être dosée régulièrement au cours du traitement (47).

• **EDTA dicobaltique**

Mécanisme d'action :

Forme avec les ions cyanures des complexes stables éliminés dans les urines.

Indications thérapeutiques :

Intoxication cyanhydrique confirmée (non complexé au cyanure, le cobalt est responsable de nombreux effets secondaires). Son utilisation avait été abandonnée en France dans l'intoxication cyanhydrique au profit de l'hydroxocobalamine. Il connaît actuellement un regain d'intérêt dans le cadre du terrorisme chimique, en raison de sa disponibilité, de son faible coût et de sa facilité de stockage.

Effets secondaires :

Troubles digestifs, sudation, hypotension, hypertension, troubles du rythme cardiaque, œdème de la face, réactions allergiques

Posologie :

Solution à 1,5 %, ampoule de 20 mL = 300mg. Chez l'adulte : injection de 2 ampoules par voie intra-veineuse suivie de l'administration de glucose ; une troisième ampoule peut être administrée 5 minutes après, en fonction de la clinique (dose non établie chez l'enfant) (47).

- **Fomépizole**

Mécanisme d'action :

Dérivé pyrazolé qui agit par inhibition de l'alcool déshydrogénase, bloquant la production de métabolites toxiques.

Indications thérapeutiques :

Intoxication à l'éthylène glycol et au méthanol, et éventuellement aux autres alcools toxiques (hors AMM).

Effets secondaires :

Troubles digestifs, prurit, urticaire, augmentation transitoire des transaminases et des créatine-kinases. Globalement, les effets secondaires sont rares. L'utilisation chez l'enfant (quoique rare) est possible, sans effet secondaire notable signalé, hors AMM ; la posologie rapportée au poids est comparable à celle de l'adulte.

Posologie :

Flacon de 20 mL = 100 mg. Dose initiale de 15 mg/kg, suivie de 10 mg/kg/12 heures, en perfusion intraveineuse. Ce produit est dialysable, nécessitant une adaptation thérapeutique pendant la séance d'hémodialyse (47).

- **Glucagon**

Mécanisme d'action :

Hormone hyperglycémisante qui stimule la synthèse des catécholamines, effet inotrope et chronotrope positifs par activation d'une adénylate cyclase différente de celle couplée au récepteur bêta.

Indications thérapeutiques :

Intoxication aux bêta-bloquants, aux anticalciques, aux antidiabétiques.

Effets secondaires :

Réactions allergiques, troubles digestifs, tachycardie, hypoglycémie.

Posologie :

Ampoule de 1 mg/ mL. 5 à 10 mg en 1 minute par voie IV, puis relais par 5 à 10 mg/h. En pratique, son efficacité sur le plan cardiovasculaire est variable, N'excluant pas le recours aux vasopresseurs (47).

• **Pyridoxine (vitamineB6)**

Mécanisme d'action :

La pyridoxine est un co-facteur intervenant dans de nombreuses réactions enzymatiques du métabolisme des acides aminés. Sa forme active est le phosphate de pyridoxal (P5P). Par exemple, dans l'intoxication à l'isoniazide (INH), on note : une déplétion en pyridoxine (par combinaison du P5P avec l'INH augmentant l'excrétion urinaire), une diminution de l'activation de la pyridoxine en P5P (par inhibition de la pyridoxal phosphokinase), la déplétion en P5P entraînant une diminution de la production du GABA à partir de l'acide glutamique, ce qui est responsable de l'hyperexcitabilité du système nerveux central.

Indications thérapeutiques :

Intoxication par isoniazide, par gyromitre (champignon), par hydrazines.

Effets secondaires :

Tachypnée, neuropathie périphérique, convulsions (à fortes doses).

Posologie :

Ampoule de 250 mg/5 ml. La dose usuelle est d'1 g par gramme de INH ingéré, ou 5 g (70 mg/kg chez l'enfant) dans 50 à 100 ml en perfusion intra-veineuse sur 30 minutes, à répéter en cas de coma ou convulsions jusqu'à cessation des convulsions (action synergique avec le Valium®). Des doses moindres ont été utilisées dans les autres intoxications (25 mg/kg) (47).

• **Inoserp-MENA**

Les morsures de vipères sont responsables d'une létalité de plus de 7 % au Maroc. Cette létalité est en rapport en grande partie avec la gravité du SV due au pouvoir hémotoxique et

necrosant du venin, et qui associe un œdème cutané plus ou moins extensif pouvant donner un syndrome de loge, et des manifestations systémiques et plus spécialement hémorragiques liées à un état de fibrinolyse et de coagulation disséminée (52).

Mode d'action :

Les anti venins constituent le seul traitement spécifique, il s'agit d'une immunothérapie purifiée très bien tolérée, dirigée contre les effets toxiques du venin de chaque espèce de vipère, et donc leur efficacité dépend étroitement de l'espèce en cause et des valences de l'anti venins (52).

Indications thérapeutiques :

Au Maroc, les antivenins indiqués contre les espèces locales sont le Favirept et L'Inoserp MENA. Le Favirept neutralise les venins d'*Cerasteses*, d'*Echis leucogaster*, de *Bitis arietans*, de *Daboia deserti*(=*Vipera mauritanica*)et De *Naja legionelis*(=*Naja haje*). L'Inoserp MENA, couvre ces mêmes espèces. En outre, ces deux anti venins présentent une neutralisation para spécifique vis-a-vis de *Cerastes vipera*,*Vipera Latastei* et *Vipera monticola*. Quant au FAV-Afrique, il n'est pas indiqué parce qu'il ne comporte pas les valences *Daboia deserti* et *Cerastes cerastes*. Ces antivenins sont recommandés devant des signes de gravité clinique et biologique (grade 2 et 3) et dans certains terrains comme la grossesse, le sujet âgé et le petit enfant (52).

Posologie :

L'administration de sérum doit s'effectuer préférentiellement dans les 6 heures suivant la morsure par vipère, et répété en fonction de l'évolution des anomalies de l'hémostase (52). Même plusieurs jours après la morsure, l'administration de l'anti venin reste efficace. Bien qu'un traitement tardif augmente le risque d'apparition des complications dans l'intervalle. Selon notre expérience, si l'anti venin et la dose sont appropriés, les troubles de la coagulation se normalisent en moins de 1 h dans la plupart des cas, alors que la régression des symptômes locaux est plus lente (plus de 48 h) (53).

✓ Antidotes d'indications exceptionnelles

D'autres antidotes sont plus rarement utilisés, tels les chélateurs des métaux. Ils ne devraient être utilisés qu'après avoir obtenu un avis spécialisé (47).

- **Acide dimercaptosuccinique ou succimer**

Mode d'action :

Formation avec les métaux de complexes stables hydrosolubles, éliminés dans les urines.

Indications thérapeutiques :

Intoxication par le plomb (surtout chez l'enfant en raison de la voie d'administration orale), le mercure, l'arsenic

Effets secondaires :

Troubles digestifs, urticaire, éosinophilie, augmentation des transaminases, vertiges, céphalées, paresthésies.

Posologie :

Gélule de 200 mg. 10 mg/kg/8 heures pendant 5 jours puis 10 mg/kg/12 heures pendant 2 semaines chez l'adulte (et chez l'enfant). La dose maximale journalière est de 1,8 g (47).

- **Déféroxamine**

Mode d'action :

Agent chélateur des anions trivalents. La déféroxamine est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe fer-roxamine, éliminé dans les urines qu'il colore en rouge-orangé.

Indications thérapeutiques :

Intoxication au fer (et à l'aluminium).

Effets secondaires :

Flush, urticaire, tachycardie, hypotension, choc, céphalées, nausées, altération de la vision et de l'audition, augmentation de la sensibilité aux infections, détresse respiratoire lors de perfusions prolongées à fortes doses, insuffisance rénale.

Posologie :

Flacon de 500 mg/5 mL ou 2 g/20 mL par voie IM ou IV lente. Dose initiale de 1 g (sans dépasser 15 mg/kg/h en cas de choc), suivi par 500 mg/4 à 12 heures sans dépasser 6 g/j (chez l'enfant, 50 mg/kg/ dose à renouveler/6 heures en cas d'intoxication aiguë) (47).

• **Dimercaprol**

Mécanisme d'action :

Le dimercaprol a une plus grande affinité que les protéines pour l'arsenic, le mercure ou l'or, et forme avec ces derniers des composés stables, excrétés dans les urines.

Indications thérapeutiques :

Intoxications aiguës à l'arsenic, le mercure, l'or, le zinc, le cuivre, l'antimoine. Il fait partie des stocks d'antidotes constitués dans le cadre du terrorisme chimique : il peut se lier à l'atome d'arsenic, présent dans la molécule de lewisite, et déplacer cette molécule de son récepteur. Il peut ainsi prévenir ou limiter les manifestations systémiques de ce gaz vésicant.

Effets secondaires :

HTA, tachycardie, céphalées, nausées, douleur au point d'injection (car solution huileuse contenant cependant de la butacaïne). Contre-indication relative en cas d'allergie à la cacahuète.

Posologie :

Ampoule de 200 mg. Injection IM de 3 à 5 mg/kg 6 fois par jour pendant 2 jours, puis 4 fois par jour à J3, puis 2 fois par jour jusqu'à J10. En pédiatrie, 50 à 75 mg/m² en IM toutes les 4 heures, sans dépasser 450 mg/j pendant 5 jours (47).

- **D-pénicillamine**

La molécule pénicillamine comporte un seul atome de soufre mais l'azote du groupe amine NH₂ peut jouer également le rôle de donneur d'électrons. C'est l'isomère D qui est utilisé en thérapeutique.

Mécanisme d'action :

C'est un chélateur du cuivre dont le mécanisme d'action est encore mal connu. Par sa fonction SH, il peut (4) :

a) Chélater le cuivre et le zinc, mais aussi le mercure et le plomb, et augmenter leur excrétion urinaire

b) Réduire les ponts disulfures de certaines molécules : collagène, les fibres élastiques, immunoglobulines, et ainsi modifier leur activité biologique.

c) Se combiner à d'autres molécules soufrées, en particulier la cystéine, en formant des ponts disulfures. La pénicillamine-cystéine est plus soluble que la cystéine, ce qui explique l'utilisation de la pénicillamine dans le traitement de la cystinurie, parfois à l'origine de calculs dans les voies urinaires.

Indications thérapeutiques :

- ✓ Maladie de Wilson
- ✓ Polyarthrite rhumatoïde
- ✓ Cysténurie
- ✓ Sclérodermie : indication controversée
- ✓ Intoxication par le plomb
- ✓ Intoxication au cuivre, mais aussi mercure, cadmium.

Effets secondaires :

Troubles digestifs, éruption cutanée, prurit, protéinurie, insuffisance rénale, thrombopénie, pneumopathie interstitielle, atteintes auto-immunes (myasthénie, lupus induit...).

Posologie :

Comprimé de 300 mg. Absorption de 1 200 à 1 800 mg/j en plusieurs prises (20 mg/kg/j chez l'enfant) (47).

✓ Antidotes dont l'efficacité n'est pas évaluée.

Certains « antidotes » semblent intéressants, mais n'ont actuellement pas fait la preuve de leur efficacité. Les circonstances de leur utilisation devraient être rigoureusement notées afin d'aider à leur évaluation et validation éventuelles (47). On peut citer : la L-carnitine, l'insuline-glucose, l'octréotide, la silibinine.

• **L-carnitine**

En cas d'intoxication sévère au valproate de sodium (Dépakine®) ou valpromide (Dépamide®) avec troubles neurologiques et hyperammoniémie. La molécule d'acide valproïque est proche de celle des acides gras, avec lesquels elle entre en compétition pour son transport, sa métabolisation et son élimination. En cas d'intoxication, le transporteur, la carnitine, devient insuffisant et le métabolisme de l'acide valproïque dévié vers une oméga-oxydation entraînant une production de lactates, une hyperammoniémie et un coma. L'administration de L-carnitine pourrait restaurer le métabolisme initial.

Ampoule de 1 g/ 5 mL. La posologie est de 100 mg/kg en IV en dose de charge, suivie ou non de 25 mg/kg/6 heures selon l'évolution clinique et biologique (cette posologie reste à valider) (47).

• **Insuline-glucose**

Intoxications par les inhibiteurs calciques et les antiarythmiques. Les propriétés inotropes de l'insuline, par augmentation du substrat énergétique myocardique, ont été démontrées chez l'animal et dans certaines circonstances chez l'homme. Des travaux chez le chien et quelques cas rapportés chez l'homme ont montré que de fortes doses d'insuline (> 1 UI/kg/h), associées à une perfusion continue de sérum glucosé (maintien d'une glycémie normale), amélioreraient l'inotropisme en cas d'intoxication à certains cardiotropes.

A utiliser précocement, le plus souvent en association avec des catécholamines (47).

- **Octréotide**

Intoxication aux sulfamides hypoglycémisants, en cas d'échec de l'administration de glucose à fortes doses L'octréotide inhibe la sécrétion d'insuline au niveau des cellules pancréatiques, optimisant la charge en sucre.

Dans ce cas, la posologie est de 1 à 2µg/kg/8 à 12 heures par voie sous-cutanée (47)

- **Silibinine**

Syndrome phalloïdien. La silibinine est le principal composé de la silymarine, extraite du chardon Marie. Elle limiterait le transport intra-hépatocytaire des amatoxines et aurait une action bénéfique sur l'ARN polymérase.

La posologie est de 4 ampoules de 350 mg par jour chez l'adulte (20 mg/kg/j en 4 perfusions intraveineuses de 2 heures).La pénicilline G à fortes doses n'est plus recommandée (47).

- **Chapitre B : Organisation des unités de santé et la gestion du circuit d’approvisionnement en antidotes au Maroc**

- I. L’organisation du système de santé au Maroc.**

Le système de santé se définit comme l’ensemble des infrastructures, des ressources (humaines et matérielles) et des actions mobilisées pour assurer la production de soins préventifs, curatifs, promotionnels et de réhabilitation de la santé de la population (54).

Ce système est actuellement organisé autour de deux secteurs (54) :

- ✓ **le secteur public** : il comprend les ressources sanitaires du Ministère de la Santé, des Forces Armées Royales, des Collectivités Locales et d’autres départements ministériels.

- ✓ **le secteur privé** : il est composé de deux sous-ensembles, dont un à but non lucratif qui regroupe les ressources sanitaires de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale(CNSS), des mutuelles, du Croissant Rouge Marocain (CRM), des ONG, etc.

le second à but lucratif, constitué par les ressources sanitaires du secteur libéral, organisées et dirigées à titre individuel ou en groupement, par des médecins, des chirurgiens-dentistes, des pharmaciens ou par d’autres professionnels de santé (cabinets de consultations, d’imagerie médicale, de biologie, de soins et de réhabilitation, de chirurgie dentaire, cliniques d’hospitalisation, pharmacies et dépôts de médicaments, etc.)

Au Maroc, l’offre de soins est organisée de façon pyramidale selon quatre niveaux de recours (54):

- Un niveau de premier recours (ou de première ligne) qui correspond à l’offre de proximité et qui est représenté par les établissements de soins de santé de base (ESSB) et les cabinets privés. Dans ce niveau de recours, l’offre publique de soins est organisée selon deux stratégies : une stratégie fixe où les prestations sont assurées par les ESSB (dispensaire rural, centre de santé communal avec ou sans module d’accouchement et les hôpitaux locaux) et une stratégie mobile où les prestations sont assurées par des infirmiers itinérants et des équipes mobiles.

- Un niveau de deuxième recours (ou de deuxième ligne) qui est représenté par les hôpitaux locaux, les hôpitaux provinciaux ou préfectoraux et les cliniques privées.
- Un niveau de troisième recours qui comprend les hôpitaux régionaux qu'ils soient généraux ou spécialisés. Certaines cliniques privées spécialisées relèvent également de ce niveau de recours.
- Un niveau de quatrième recours qui est représenté par les centres hospitaliers universitaires(CHU).

II. L'organisation du système de gestion des antidotes au Maroc.

1. La gestion de la centrale des antidotes

L'usage rationnel des antidotes est un grand défi à relever : il s'agit de trouver un équilibre entre la prise en charge rapide et efficace des patients intoxiqués et la gestion rationnelle et optimisée des moyens alloués à l'achat des antidotes. Cet équilibre est difficile à atteindre en raison de la diversité des toxiques, de la variabilité de survenue des intoxications dans le temps et l'espace, de la gravité et de l'urgence de la prise en charge de certaines intoxications, de la courte durée de conservation des antidotes et de leur coût souvent très élevé. Il est donc judicieux de sélectionner les antidotes potentiellement utiles selon les caractéristiques régionales et d'établir un réseau de distribution rapide entre hôpitaux avoisinants, tout en sachant qu'il est impossible pour les centres hospitaliers de maintenir des quantités suffisantes de tous les antidotes pouvant être requis à un moment donné (6)

Toutefois, depuis les années 2000, le CAPM a démarré un projet de développement d'une Centrale Antidotes dans l'objectif d'assurer la disponibilité des antidotes essentiels et de promouvoir la rationalisation de leur utilisation (6).

Cette Centrale Antidotes a pour missions (6):

- ✚ De lister les antidotes essentiels en fonction des caractéristiques épidémiologiques et d'en estimer les besoins ;

- ✚ De mettre en place un système de gestion rationnelle des antidotes ;

✚ De développer les capacités des professionnels de santé à l'usage rationnel des antidotes,

✚ De mettre en place un système d'évaluation de l'usage des antidotes à travers le feedback sur son utilisation.

a) Cycle de gestion de la centrale des antidotes

✓ Sélection des antidotes

L'antidote est avant tout un médicament. Sa sélection doit répondre aux principes de la médecine basée sur l'évidence: démonstration de l'efficacité du produit sur la létalité chez l'animal et sur la réduction de la létalité et des complications sévères chez l'Homme(6).

La sélection qualitative et quantitative des antidotes à mettre à la disposition des professionnels de santé marocains se base sur les outils suivants (6):

- Liste des antidotes essentiels établie par le programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS).
- Liste nationale des médicaments essentiels.
- Profil épidémiologique des intoxications au Maroc. Ce profil élaboré sur une analyse des déclarations des cas d'intoxications de 1980 à 2009 et actualisé annuellement a permis l'évaluation des besoins qualitatifs et quantitatifs des antidotes. Une sous notification des cas d'intoxications aboutirait systématiquement à une sous-estimation des besoins.

✓ Acquisition des antidotes

Au Maroc, l'acquisition des antidotes sélectionnés s'est confrontée aux difficultés suivantes(6):

✚ Difficulté de convaincre les décideurs pour l'allocation d'un budget spécifique aux antidotes.

✚ Absence d'Autorisation de Mise sur le Marché marocain (AMM) pour la plupart des antidotes essentiels.

✚ Non intérêt des industriels à déposer des demandes d'autorisations de mise sur le marché des antidotes.

A cet effet, la création de la Centrale Antidotes est passée par plusieurs étapes (voir figure 2)

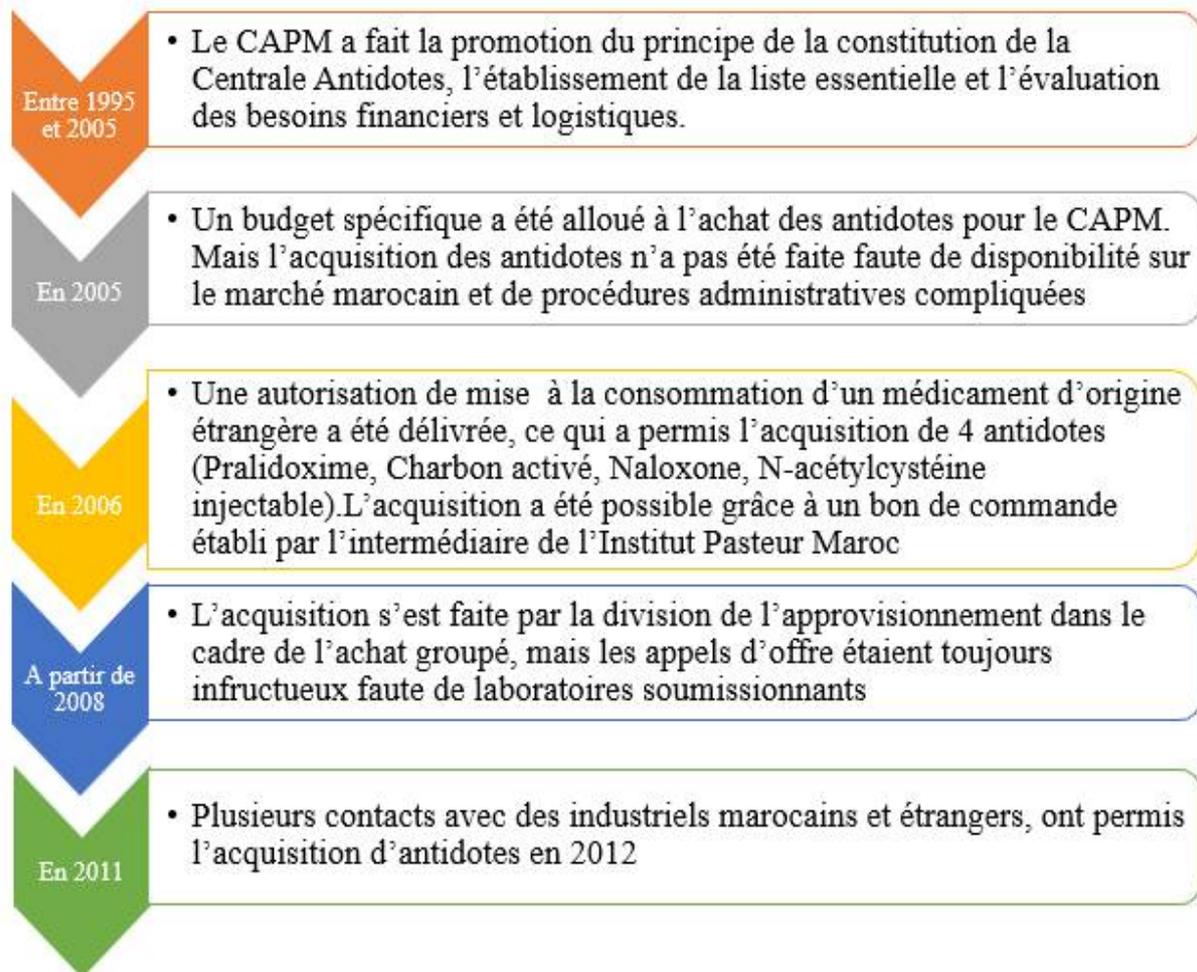


Figure 2: les étapes de création de la centrale des antidotes (6).

✓ **Distribution des antidotes**

La distribution est basée sur la recherche d'un équilibre entre une disponibilité réelle et immédiate de l'antidote au lit du patient intoxiqué et une gestion rationnelle qui permettrait une absence de déperdition et de gaspillage. A cet effet, elle s'appuie sur les critères suivants (6):

- ✚ Le profil épidémiologique des intoxications déclarées au CAPM.
- ✚ Le lieu d'emploi de l'antidote (les trois niveaux de soins des structures sanitaires).
- ✚ Les critères logistiques.
- ✚ La disponibilité d'une quantité minimale d'antidotes.

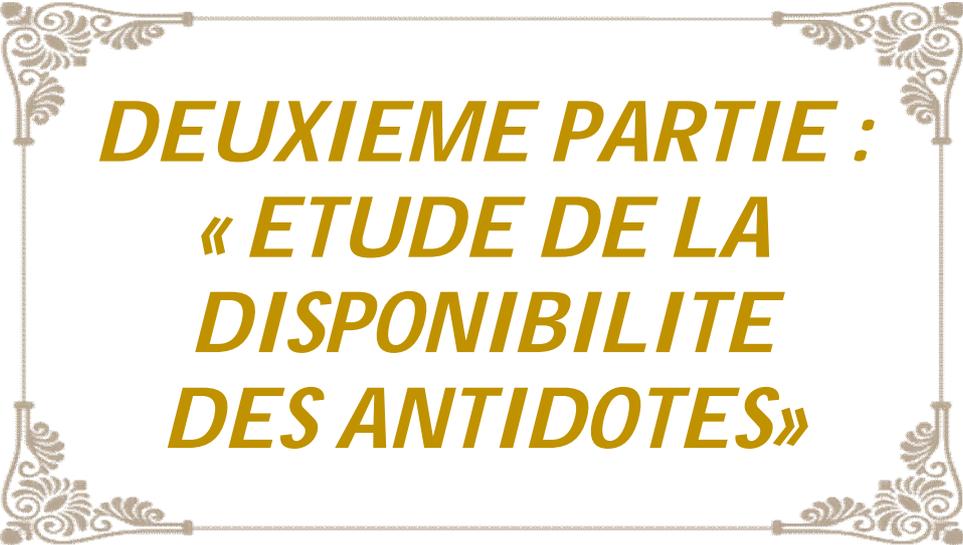
✓ **Utilisation des antidotes**

L'antidote, soigneusement sélectionné et distribué, doit faire l'objet d'une prescription précise et d'une délivrance pertinente pour être utilisé pour le bon patient, au bon moment, en bonne quantité et de la bonne manière, pour une durée adéquate et avec les précautions qui s'imposent (6).

Au niveau du CAPM, pour assurer une utilisation rationnelle de chaque antidote, il a été établi une conduite à tenir avec une fiche antidote permettant une administration facile, sécurisée et rationnelle. D'autre part, des médecins relevant du CAPM ont été désignés chacun pour un antidote, et ont pour mission (6) :

- ✚ De contribuer à l'établissement des besoins des antidotes.
- ✚ De définir des modalités d'utilisation de l'antidote dans une prise en charge intégrée de l'intoxication.
- ✚ D'assurer le suivi et l'évaluation de l'efficacité des antidotes.

Dans ce cadre, plusieurs médecins de CHU ou d'hôpitaux régionaux et provinciaux ont bénéficié d'une formation sur l'utilisation rationnelle des antidotes



***DEUXIEME PARTIE :
« ETUDE DE LA
DISPONIBILITE
DES ANTIDOTES »***

II. Matériel et Méthode

○ Introduction

En janvier 2007, une étude similaire, sur la disponibilité des antidotes dans les hôpitaux marocains, a été réalisée. Les résultats trouvés sont inquiétants et dévoilent un grand problème. Et depuis aucune étude n'a été faite. Il nous a donc semblé pertinent de réaliser une étude prospective pour éclairer l'état de disponibilité des antidotes dans notre pays au jour d'aujourd'hui.

Ce travail a donc pour objectif principale d'évaluer l'état actuel de la disponibilité des antidotes dans les établissements de santé marocains selon les recommandations établies par l'IPCS. Et ses objectifs secondaires sont de comparer l'état actuel à l'état du passé, de présenter les principaux besoins en antidotes, d'identifier les raisons de l'absence et/ou du manque de certains antidotes dans les structures de santé, d'identifier les problèmes relatifs au circuit d'approvisionnement et proposer un scénario adéquat pour ceci et enfin d'émettre des recommandations afin d'améliorer la disponibilité des antidotes.

○ Méthode

1. Type de méthode

Il s'agit d'une enquête prospective et transversale par questionnaire réalisée auprès de professionnels de la santé : pharmaciens hospitaliers du secteur de travail public.

L'envoi des questionnaires a été réalisé par courrier électronique, à travers Google Forms avec possibilité de remplir et de renvoyer le questionnaire par la même voie, ou par dépôt à mains propre. Des rappels ont été prévus en cas de non réponses.

2. Période de l'étude

L'enquête s'est déroulée depuis novembre 2017 jusqu'au Avril 2018.

3. L'analyse statistique

Les questionnaires remplis (base de donnée) par les pharmaciens hospitaliers ont été traités sur Microsoft Excel 2013.

4. Choix de l'échantillon

a. Méthode d'échantillonnage

La population cible a été subdivisée selon les 12 régions du Maroc. Cela a abouti à l'obtention d'un échantillon homogène et représentatif. Notre souhait était d'obtenir un grand nombre de réponses rassemblant, préférentiellement, les quatre coins du pays.

b. Critères de choix des lieux

Le questionnaire a été adressé aux 17 principaux hôpitaux du Royaume à savoir l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat, l'hôpital Avicenne à Rabat, l'hôpital Ibn Rochd à Casablanca, l'hôpital Mohammed V de Tanger, l'hôpital Hassan II de Fès, l'hôpital Moulay Hassan Ben Mehdi de Laayoune, l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, l'hôpital Mohammed V de Meknès et bien d'autres. Nous avons pu faire l'enquête soit par voie électronique ou par l'aide et l'intervention de certains collègues habitants la région, surtout pour les régions lointaines (Laayoune, Errachidia).

5. Lieux d'échantillonnage

a. Echantillon d'étude

Tableau 9: Tableau représentant l'échantillon de l'étude

Numérotation régional	Région	Nom de l'hôpital
01	Tanger-Tétouan-Al Hoceïma	✓ Hôpital Mohammed 5 de Tanger
03	Fès- Meknès	✓ Hôpital Hassan II de Fès ✓ Hôpital Mohammed 5 de Meknès ✓ Hôpital de Boulmane
04	Rabat-Salé-Kénitra	✓ L'institut National d'oncologie ✓ Hôpital militaire d'instruction Mohammed 5 de Rabat ✓ Hôpital Avicenne de Rabat
05	Béni Mellal-Khénifra	✓ Hôpital d'Azilal
06	Casablanca – Settat	✓ Hôpital Ibn Rochd de Casablanca ✓ Hôpital de proximité Sidi Moumen de Casablanca
07	Marrakech-Safi	✓ Hôpital militaire Avicenne de Marrakech ✓ Hôpital Sidi Mohammed Ben Abdallah d'Essaouira
08	Draa –tafilalet	✓ Hôpital Sidi Hussein Bennasser d'Ouerzzazate ✓ Hôpital Moulay Ali Chrif d'Errachidia
09	Souss-Massa	✓ Hôpital d'Inzegane ✓ Hôpital Hassan I de Tiznit
11	Laâyoune-Sakia El Hamra	✓ Hôpital Moulay Hassan Ben Mehdi de Laayoune

○ **Matériel**

1. Questionnaire

Le questionnaire (voir annexe) a été élaboré à partir des données de la littérature en se basant sur les lignes directrices pour la lutte contre les intoxications (PISC), l'évaluation of antidotes: Activities of the International Programme on Chemical Safety: Journal of Toxicology (46) et l'étude de la disponibilité des antidotes dans les hôpitaux marocains 2007 (7).

Le questionnaire, de type auto-administré comportait des questions à choix multiples fermées et d'autres ouvertes. Les propositions non formulées étaient prises en compte selon le contexte par l'option «Autre(s)».

À la lumière des données nous avons mis au point un questionnaire simple et informatif, composé de 7 items principaux :

- ❖ Les renseignements généraux sur la structure interrogée (2 questions)
- ❖ La nature de la structure hospitalière interrogée, notamment l'existence d'un service d'accueil des urgences et l'organisation de la permanence pharmaceutique (3 questions).
- ❖ Des informations générales relatives aux cas d'intoxication accueillis (6questions)
- ❖ Des généralités sur les antidotes (5 questions)
- ❖ L'élaboration de la dotation antidotes (5 questions)
- ❖ Des informations relatives aux antidotes disponibles (3 questions).
- ❖ L'organisation du circuit d'approvisionnement des antidotes pour la structure interrogée (2 questions).

2. Critères d'exclusion

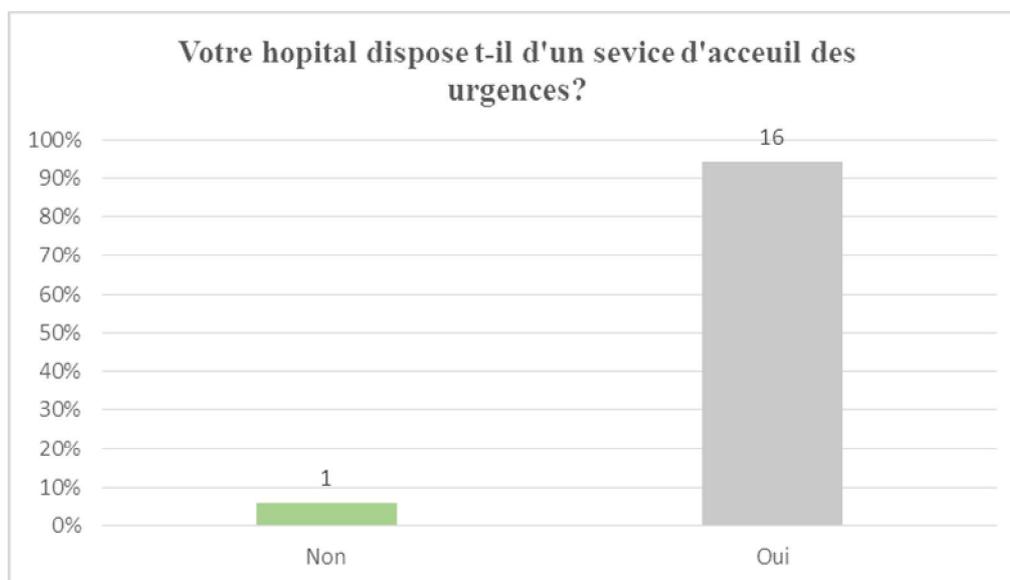
Les critères d'exclusion dans notre étude sont toutes réponses illisibles ou représentant moins de 60 % du nombre total des questions.

III. Résultats

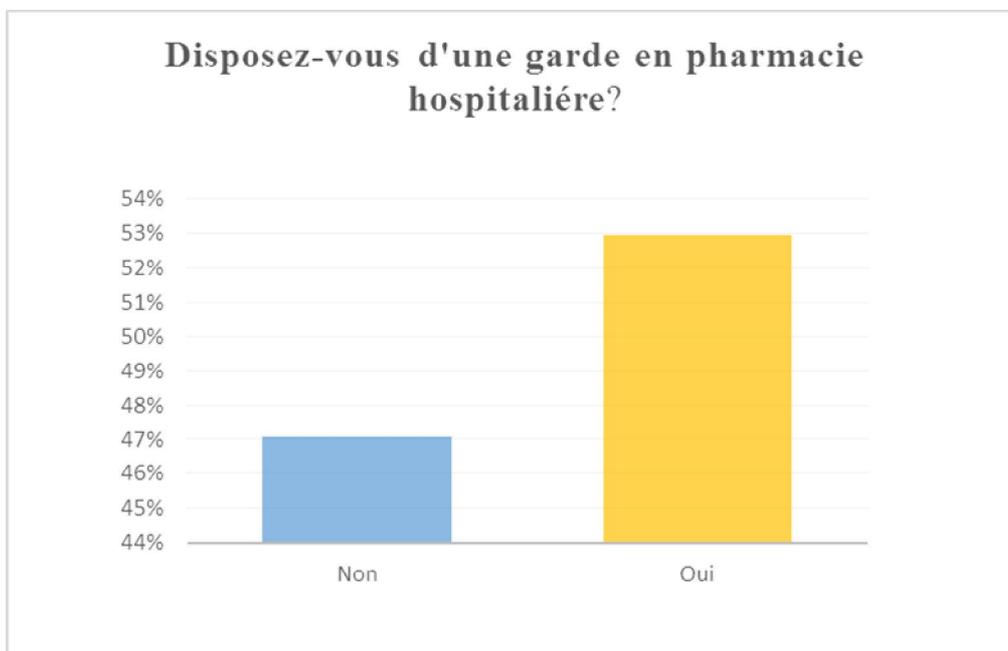
Sur un total de 25 questionnaires envoyés aux différentes structures hospitalières, nous avons reçu 17 réponses soit un taux de réponse de 68 %

A. Les Réponses aux questions liées à la structure hospitalière :

Question 1 : Toutes les structures questionnées disposent d'un service d'accueil des urgences sauf une seule structure.



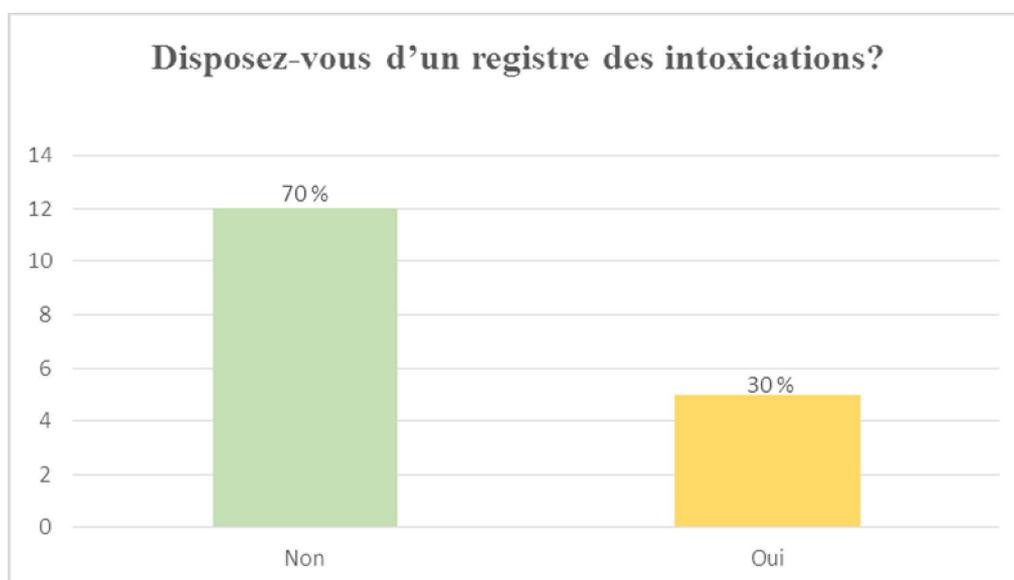
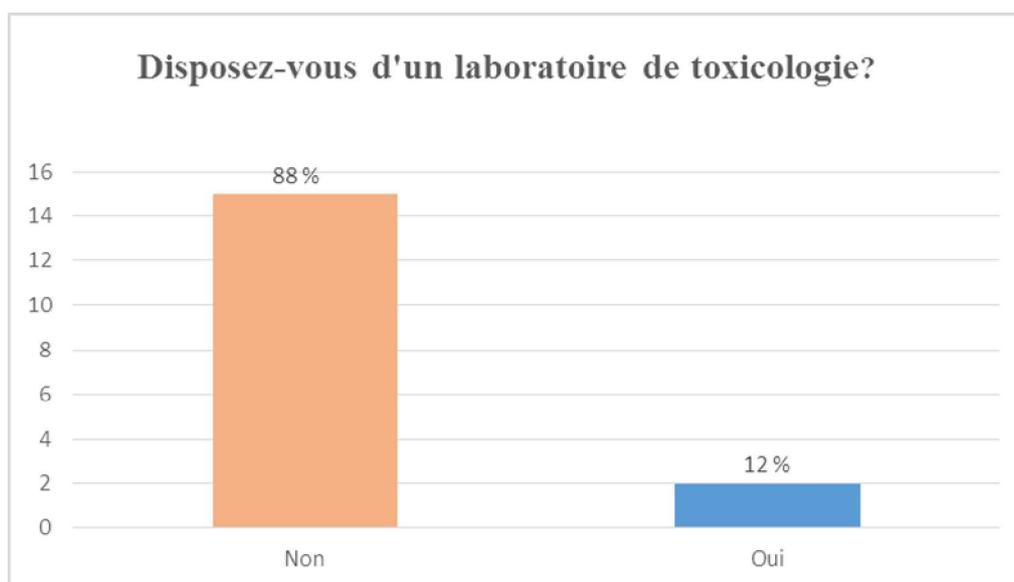
Question 2 : L'astreinte pharmaceutique est organisée dans 65% des unités de santé interrogées. En revanche, 53% des structures assurent la garde présenteielle dans leur pharmacie hospitalière.



B. Les réponses des questions liées aux informations relatives aux intoxications.

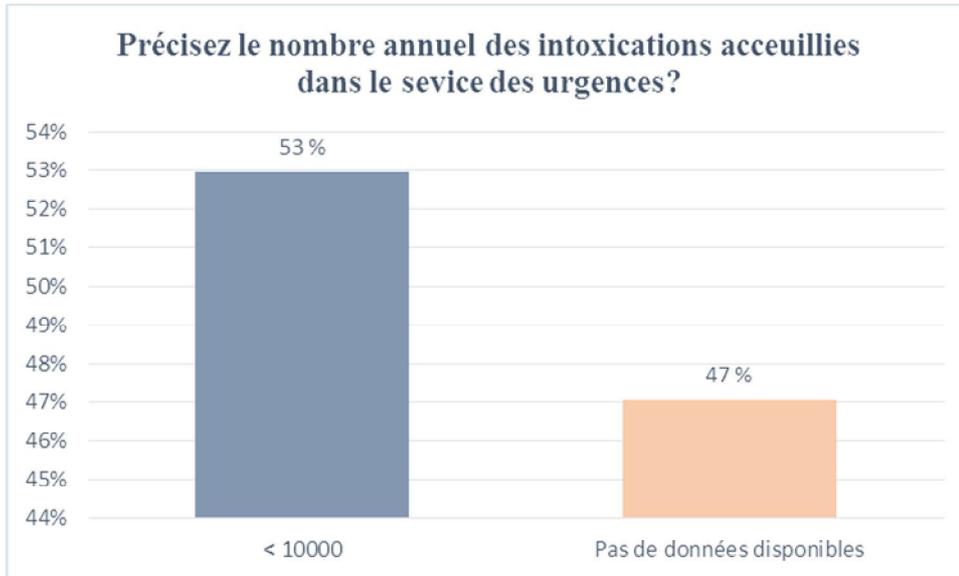
Question 3 et 4 :

Seulement deux des structures questionnées disposent d'un laboratoire de toxicologie, tandis que 5 disposent d'un registre des intoxications.



Question 5,6 et7 :

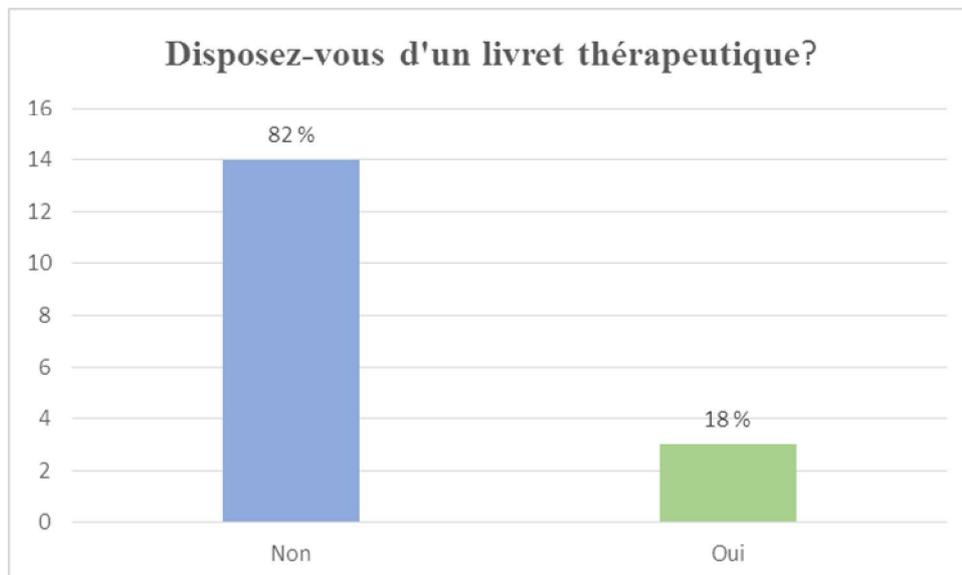
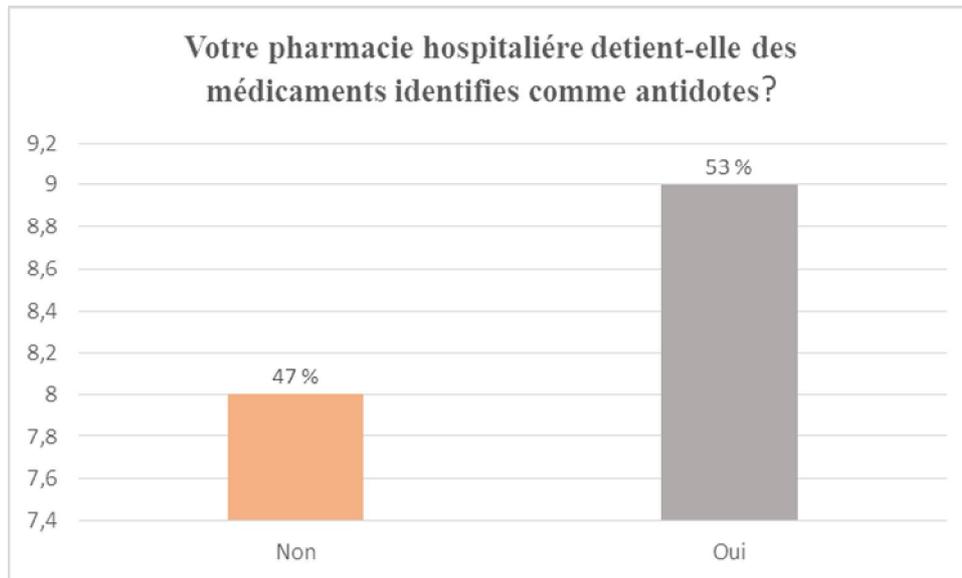
53% des structures ont confirmé qu'ils reçoivent moins de 10 000 cas d'intoxications par an, cependant le reste ont répondu ne pas avoir des données sur le nombre de cas. Ces cas d'intoxications, sont des deux sexes et de tous âges confondus.



C. Les réponses des questions liées aux généralités sur les antidotes.

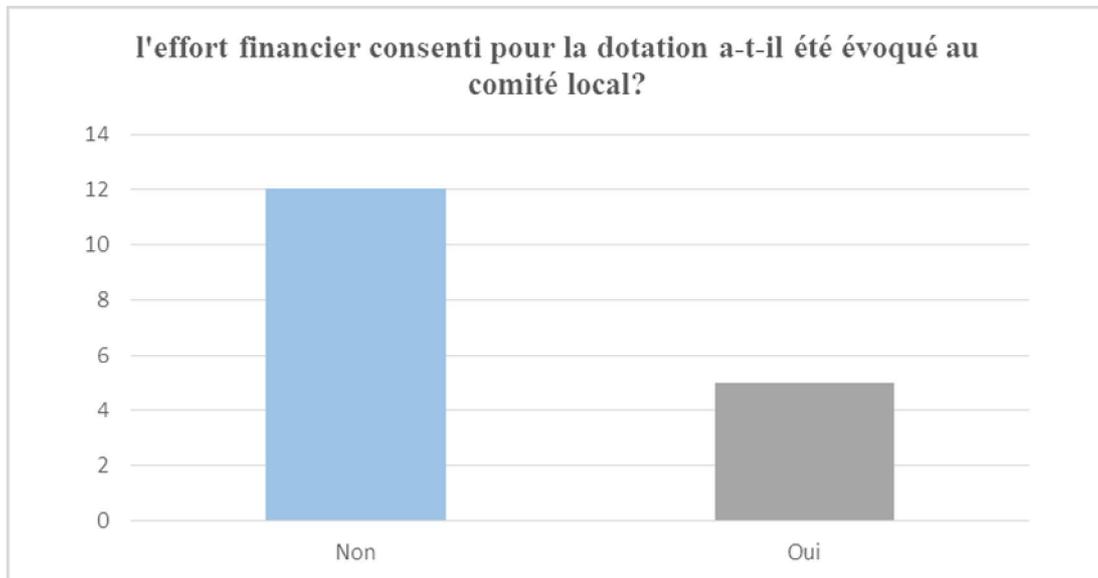
Question 9 et 10 :

9 structures détiennent des médicaments identifiés comme antidotes, alors que seulement 3 structures disposent d'un livret thérapeutique



Question 13 :

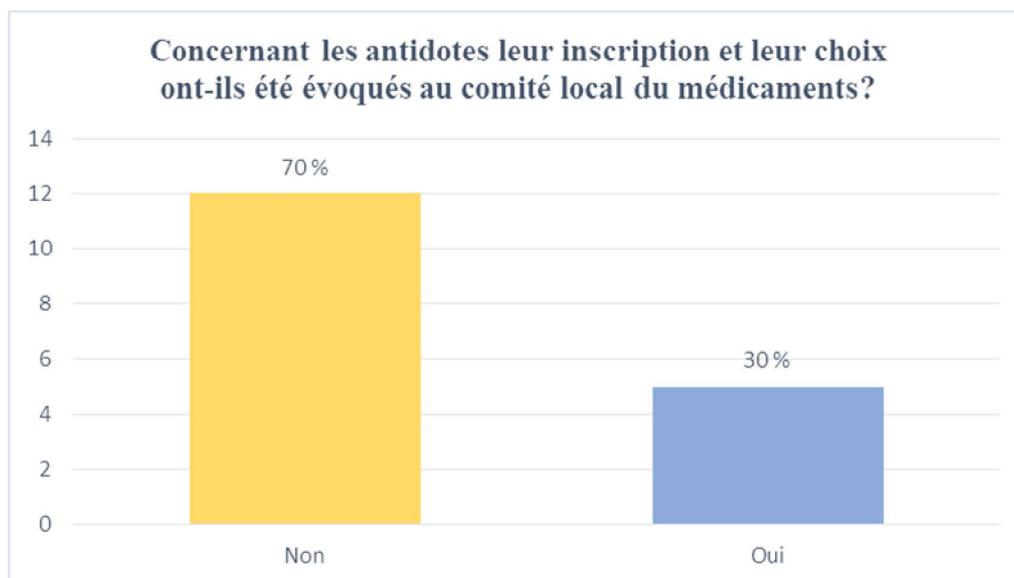
5 structures ont répondu que OUI l'effort financier consenti pour la dotation en antidotes a été évoqué au comité local du médicament.



D. Les réponses des questions liées à l'élaboration de la dotation des antidotes.

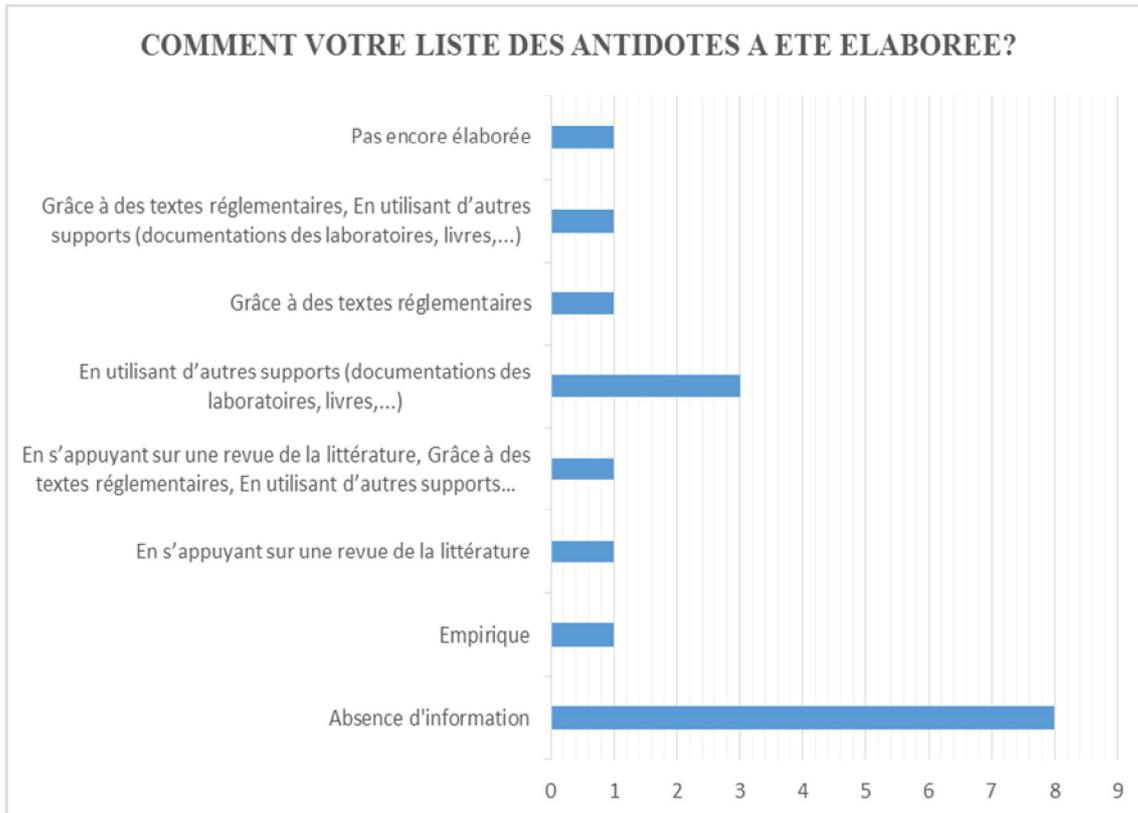
Question 14 :

Moins de la moitié des structures auditées discutent le choix des antidotes dans le comité.



Question 15 :

Plus que la moitié des interrogés (9 structures) ne savent pas comment la liste des antidotes a été élaborée, alors que les autres ont assuré l'avoir élaborée grâce à des textes réglementaires, en s'appuyant sur une revue de la littérature ou en utilisant d'autres supports (documentations des laboratoires).



Question 16 :

Seuls les pharmaciens de deux structures connaissent les recommandations de l'IPCS.



Question 17 :

Une seule structure fourni une formation sur les antidotes à son personnel sous forme de cours chaque jeudi matin au niveau de la pharmacie centrale.

E. Les réponses des questions liées à la disponibilité des antidotes :

Les antidotes	Disponibilité hospitalière
N-Acétylcystéine	5/17
Acide folinique	3/17
Amylnitrite	3/17
Atropine	14/17
Benzylpenicilline	10/17
Bétabloquants	9/17
Bleu de méthylène	4/17
Bleu de Prusse	2/17
Gluconate de calcium	14/17
Dantrolène	3/17
Déféroxamine	4/17
Diazépam	12/17
Dimercaprol	3/17
Edétate Dicobaltique	2/17
Digoxine immune fab	4/17
4-dimethyl-amino-phenol (4-DMAP)	2/17
L'acide diéthylène triamine penta-acétique (DTPA)	3/17
Sodium calcium edetate (EDTA)	2/17
Ethanol	4/17
Glucagon	6/17
Flumazénil	4/17
Hydroxocobalamine	5/17
Isoprenaline	2/17
Methionine	3/17

4 méthypyrazole	2/17
S-nitroso-N-acetylpenicilline	3/17
Nitroprussiate de sodium	3/17
Naloxone	10/17
Néostigmine	12/17
Obidoxime	4/17
Oxygène	13/17
Oxygène hyperbarique	8/17
Propranolol	7/17
Physostigmine	6/17
Phentolamine	3/17
Phytoménadione(vitamine K1)	9/17
Pralidoxime	4/17
Pyridoxine	5/17
Protamine de sulfate	5/17
DmSa (Succimer)	2/17
Silibinine	2/17
Sodium Nitrite	3/17
Nitroprussiate de sodium	2/17
Thiosulfate de sodium	4/17
Triéthylènetétramine	3/17
Acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique (DMPS)	2/17

Groupe2 : Antidotes	Disponibilité hospitalière
l'ipéca	3/17
Magnesium Citrate, Sulfate	8/17
Mannitol, Sorbitol, Lactulose	13/17
Sodium sulfate , Phosphate,Bicarbonate Polyethylene Glycol	12/17
Bicarbonate de sodium	15/17
Charbon actif	10/17
Amidon	3/17
Calcium Gluconate Gel	9/17
Polyethylene Glycol	3/17
Dimethicone	2/17

Groupe 3 : Antidotes	Disponibilité hospitalière
Benztropine	3/17
Chlorpromazine	12/17
Corticosteroides	16/17
Diazepam	15/17
Diphenhydramine	4/17
Dobutamine	14/17
Dopamine	14/17
Epinephrine (Adrenaline)	14/17
Furosemide	16/17
Glucose	16/17
Haloperidol	13/17
Heparine	15 /17
Magnesium Sulphate	16/17
Mannitol	17/17
Oxygene	16/17
Pancuronium	5/17
Promethazine	9/17
Salbutamol	15/17

F. Réponses aux questions liées au circuit d'approvisionnement en antidotes.

Question 18 :

13 structures ont confirmé qu'ils s'approvisionnent en antidotes depuis le ministère de santé, 8 structures d'entre eux reçoivent des antidotes de la part du centre antipoison et pharmacovigilance. Deux autres structures achètent leurs antidotes depuis les grossistes internationaux, tandis qu'une autre se procure les antidotes depuis les marchés publics et une dernière à travers des appels d'offre du CHU.

Question 19 :

Tous les pharmaciens interrogés déclarent que les contraintes budgétaires, la non commercialisation au Maroc de certains antidotes, le prix élevé, l'absence des textes réglementaires organisant le secteur d'approvisionnement constituent un handicap majeur à la mise à disposition des antidotes.

IV. Discussion

Le déroulement de l'étude

L'enquête a rencontré quelques obstacles dans ses débuts, commençant par les pharmaciens hospitaliers qui refusaient de remplir le champ de l'identification du questionnaire ce qui nous a poussés à convertir les questionnaires à l'anonymat. Et après avoir contacté des hôpitaux dans plusieurs régions on a remarqué qu'il y a une réticence à remplir le questionnaire, due à l'absence d'un cadre formel permettant de répondre à notre requête favorablement. On a donc décidé de joindre à notre questionnaire une lettre explicative sous forme de note qui accompagne les questionnaires distribués. Cette note (voir annexe) a présenté un peu plus dans le détail l'objet de notre étude et l'objectif escompté des informations recueillies tout en rassurant les interlocuteurs de l'aspect confidentiel de leurs réponses.

Les 17 hôpitaux qui ont répondu favorablement à notre requête (au lieu des 25 contactés) représentent les structures hospitalières les plus importantes du pays. Ils se répartissent en centre hospitalier universitaire (hôpital Avicenne à Rabat, Hôpital Hassan II à Fès, hôpital Ibn Rochd à Casablanca,), hôpitaux militaire (hôpital militaire Mohammed V à Rabat, hôpital militaire Avicenne à Marrakech) et des hôpitaux provinciaux (hôpital Moulay Hassan Ben Mehdi à Laayoune, hôpital de Meknes hôpital de Boulman, hôpital d'Inezgane, hôpital d'Azilal, hôpital de Tiznit et hôpital d'Essaouira) ainsi que l'institut national d'oncologie de Rabat. Ces hôpitaux drainent une partie importante de la population nationale du nord et du Sud. La plupart des hôpitaux objet de notre étude ne classent pas les antidotes ni les rangent à part. Au Maroc, il n'existe aucun texte réglementaire, qui fixe la liste des antidotes dont chaque hôpital doit disposer. Ce vide juridique touche aussi la commercialisation et la mise sur le marché des antidotes (7).

Quoique la connaissance des recommandations de l'IPCS est nécessaire, seulement deux pharmaciens des interrogés les connaissent, D'ailleurs ces derniers ont répondu rapidement au questionnaire. D'où l'intérêt de doter les hôpitaux d'au moins un pharmacien spécialiste en pharmacie hospitalière. La formation continue du personnel est très importante. Une seule structure seulement dispensait des formations à son personnel à fin d'être à jour des nouveautés.

La disponibilité des antidotes

La disponibilité des antidotes dans les centres de santé est un défi pour tous les systèmes de santé. Les carences sont confirmées à plusieurs reprises même si le manque de disponibilité des antidotes peut modifier le traitement du patient empoisonné (55).

20% seulement des antidotes essentiels du groupe 1 (classification IPSC) faisant partie de la classe A, B, et C sont disponibles dans la majorité des hôpitaux (présent dans au moins 8 structures interrogées). En raison des délais très courts relatifs à l'administration des antidotes de type A, il est difficile de pouvoir gérer avec efficacité ce type d'antidotes. Le service de pharmacie hospitalière doit rédiger une procédure adaptée au contexte de l'hôpital, d'implantation ou de rattachement pour une gestion efficace de ces antidotes particuliers (7).

- L'antidote pour le cyanure et l'anticorps spécifique de la Digoxine doivent être administrés en moins de 30 minutes, et par conséquent doivent être disponibles au service d'accueil des urgences ou à proximité de celui-ci. L'utilisation tardive ou l'indisponibilité d'antidotes pourrait entraîner une lésion cérébrale anoxique ou la mort par intoxication au cyanure (56). Des études ont montré que l'administration au bon moment de l'antidote réduit le taux de mortalité (57). Les résultats d'une étude multicentrique menée aux États-Unis a démontré que 80% des patients (119 patients sur 150) se rétablissaient de la toxicité de la Digoxine en administrant en temps opportun le Fab immunisé contre la Digoxine (58). L'analyse de la disponibilité de notre enquête a montré que seulement 4 hôpitaux des 17 objets de notre étude disposent des anticorps antidigoxines (Fab) ces derniers trouvent leur intérêt dans le traitement de l'intoxication digitalique sévère, potentiellement létale, secondaire à une prise unique massive ou à un surdosage chronique. Ils ont bouleversé le pronostic des intoxications sévères. Les Fab fixent la digoxine avec une affinité plus importante que les récepteurs endogènes pour former des complexes Fab/digoxine éliminés par voie urinaire. La réponse au traitement se manifeste dans les trente minutes suivant la fin de la perfusion. Elle est totale au bout de 3 à 4 heures (59).

En réalité, certains antidotes spécifiques dont l'efficacité est prouvée ne devraient manquer dans aucun hôpital national, c'est le cas de l'antidote de la morphine (Naloxone injectable disponible chez 10/17), l'antidote de l'héparine (Sulfate de protamine disponible chez 5/17) et l'antidote des benzodiazépines (Flumazénil injectable disponible chez 4/17).

À ce propos, la liste des antidotes non disponibles dans nos hôpitaux est longue, elle comprend :

- **Le dantrolène injectable (disponible chez 3/17)** est un myorelaxant. Il est utilisé dans le traitement de l'hyperthermie maligne de l'anesthésie et du syndrome malin des neuroleptiques. Il doit être administré précocement par voie intraveineuse. Ce médicament précieux doit être disponible dans les blocs opératoires et les services de psychiatrie (60).

- **Le dimercaprol (disponible chez 2/17)** injectable ou 2,3-dimercapto-1-propanol ou British anti lewisite (BAL), utilisé initialement durant la première guerre mondiale contre les effets de la léwisite (gaz de combat arsénié), a un effet chélateur de l'arsenic, de l'antimoine, du mercure, du plomb et des sels d'or (61).

- **Le bleu de méthylène injectable (disponible chez 4/17)** c'est un traitement très ancien des méthémoglobinémies toxiques. Il permet la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine par réduction du fer ferrique en fer ferreux (62).

- **Le DMSA l'acide 2,3-dimercaptosuccinique**, chélateur de métaux, chimiquement proche du BAL. Il présente par rapport à ce dernier l'avantage d'une utilisation per os (59).

- **La D-pénicillamine (disponible chez 10/17)** outre ses applications classiques en rhumatologie, la D-pénicillamine est parfois indiquée comme traitement chélateur des intoxications sévères par le cuivre (60).

- **L'éthanol injectable (disponible chez 4/17) et le 4 méthyl pyrazol (disponible chez 2/17)**, l'alcool éthylique est le traitement classique des intoxications par le méthanol et certains glycols. L'administration se fait par voie intraveineuse (IV), plus rarement per os. Le 4 méthyl pyrazol est un antidote qui a les mêmes indications que l'éthanol y compris les intoxications par ce dernier (60).

- **La N-acétylcystéine (disponible chez 5/17)** est un agent mucolytique. Il permet également de prévenir l'atteinte hépatique induite par le surdosage massif en paracétamol. La fréquence et la gravité potentielle de ces intoxications en font probablement l'un des plus utiles des antidotes actuellement disponibles. C'est un produit qui doit être administré précocement (58).

- **La pyridoxine ou vitamine B6 (disponible chez 5/17)** est essentielle pour la synthèse de l'acide gamma-amino butyrique (GABA) au niveau du système nerveux central. Elle est proposée dans les intoxications aiguës par l'isoniazide qui provoque des convulsions par diminution des concentrations cérébrales en GABA. En raison du nombre important des tuberculeux sous traitement par l'isoniazide au Maroc, cet antidote devrait être disponible dans tous les hôpitaux du pays (63).

- **Le déféroxamine (disponible chez 4/17)** est le premier chélateur ayant eu l'AMM pour le traitement des surcharges en fer. Il a été démontré que le traitement par la déféroxamine augmente la durée de vie chez les patients thalassémiques. Il s'agit d'une molécule hexadentée, ayant une forte affinité pour les anions trivalents essentiellement ferriques et aluminiques. Chaque molécule de déféroxamine fixe un atome de fer libre. Le complexe ainsi formé est éliminé à parts égales dans les selles et les urines. Sa biodisponibilité après administration orale étant très faible et sa demi-vie étant courte, la déféroxamine est administrée en continu par voie parentérale S.C ou IV à l'aide d'une pompe pendant 8 à 12 heures la nuit, 5 à 7 fois par semaine (64).

- **L'hydroxocobalamine (disponible chez 5/12)** existe physiologiquement dans l'organisme (vitamine B12) à des concentrations très faibles. Indiqué en cas d'intoxication au cyanure (Fumées d'incendie) arrêt cardiorespiratoire, le collapsus troubles de la conscience et l'acidose métabolique. La réaction entre l'hydroxocobalamine et le cyanure est irréversible et consiste en la substitution du groupement hydroxyle lié à l'atome de cobalt trivalent (CO_3^+) par un radical nitrile, donnant la cyanocobalamine (65). A administrer rapidement sur les lieux même du sinistre après prélèvement sanguin pour dosage des cyanures.

La disponibilité des antidotes est déterminée par différents facteurs, comme la fréquence de l'empoisonnement dans une zone géographique donnée, l'urgence de l'administration de l'antidote et son coût (66). La faible fréquence de certaines intoxications comme les intoxications par les traces élément métallique pourrait expliquer l'absence du S-nitroso-N-acetylpenicilline utilisé dans les cas des intoxications au Mercure et au Plomb, du Dimercaprol (BAL) utilisé par les intoxiqués à l'arsenic, et du Sodium calcium edetate (EDTA) indiqué pour les intoxications au plomb.

La disponibilité des antidotes du groupe 2 qui sont des agents utilisés pour empêcher l'absorption et/ou l'élimination des poisons, et pour traiter de façon symptomatique est de 60%.

L'utilisation **du sirop d'ipéca (disponible chez 3/17)** pour l'induction de vomissements est probablement en décroissance, particulièrement dans les pays européens. Cette thérapeutique avait été principalement proposée dans l'optique d'une utilisation extrahospitalière, notamment chez les enfants ayant ingéré une substance toxique et ne présentant pas d'altération de la conscience (67). Ceci peut expliquer sa très faible disponibilité au sein des hôpitaux Marocains.

Les quelques agents souffrant d'une indisponibilité de ce groupe sont : **Le diméthicone, L'amidon et Le polyéthylène glycol** .

L'empoisonnement est une cause récurrente de soins d'urgence. Son traitement nécessite une approche multidirectionnelle : établir des mesures symptomatiques, essayer d'arrêter l'absorption de la toxine, augmenter son élimination et éviter ou inverser l'action toxique en utilisant des antidotes. Ces médicaments peuvent avoir un rôle très important dans le traitement de l'empoisonnement et leur efficacité peut être dépendante du temps (66).

La plupart des hôpitaux interrogés disposent d'antidotes qui ne sont pas spécifiques aux intoxications, mais qui sont utilisés principalement en thérapeutique. Ces agents ont une disponibilité de 83,5% comme l'atropine, l'adrénaline, le glucose, le furosémide, le calcium et le diazépam.

Les envenimations scorpioniques et ophidiennes

Les antidotes spécifiques aux envenimations scorpioniques et ophidiennes n'ont pas été inclus dans notre étude, car c'est le centre antipoison et pharmacovigilance qui est chargé de leur acquisition et distribution.

L'envenimation ophidienne est une urgence absolue nécessitant parfois des gestes de réanimation (remplissage vasculaire, intubation-oro-trachéale, ventilation artificielle) (68).

Les morsures et envenimation de serpents (MES) sont à l'origine de mortalité importante et d'handicaps physiques et psychologiques chez l'homme, mais leur reconnaissance comme problème de santé publique à l'échelle internationale est entravée par une insuffisance des données épidémiologiques (69).

Une morsure de serpent représente, en cas d'injection de venin, une urgence médicale accompagnée d'une morbidité et d'une mortalité élevée dans de nombreuses régions du monde.

Dans les pays de Maghreb, certains auteurs estiment à 100 000 le nombre d'envenimations ophidiennes par an, dont 150 évoluant vers le décès du patient. L'Afrique centrale, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud sont également touchées.

La gravité de l'envenimation est remarquable au Maroc, l'Algérie, et la Tunisie. Cependant, les données épidémiologiques sont souvent rares en raison de sous-déclarations et d'études limitées (68).

Au Maroc, au cours de l'année 2017, 408 cas de morsures de serpent ont été notifiés au centre antipoison soit une augmentation de 16 % par rapport à 2016. La région la plus représentée était Souss-Massa (19,5%) suivie de la région Draa-Tafilalt (17,04%), puis la région de Tanger-Tétouan-Al-Hoceima (15,31%), suivie de la région de Beni Mellal-Khénifra (14,6%) (68).

L'identification précise du serpent agresseur est problématique, car les professionnels de santé ne sont pas conscients de l'intérêt de l'identification et ne disposent d'aucune formation sur la taxonomie des serpents du Maroc. L'inventaire et la classification des ophidiens a été définie par les nombreux travaux réalisés par le département de zoologie et d'écologie animale de l'Institut scientifique de Rabat et complétée par une grande base de données issue de l'inventaire des collections de références de l'Institut scientifique de Rabat. La faune ophidienne au Maroc montre la présence de cinq familles de serpents (68) :

- **Famille des Leptotyphlopidae** : Représentée par une seule espèce *Leptotyphlops macrorhynchus*

- **Famille des boidae** : *L'Eryx Jaculus (Boa javelot)* est le seul représentant.

- **Famille des Colubridae** : Comprenant 15 espèces Cette famille est loin d'être Homogène et toutes les tentatives de classification se sont révélées infructueuses

- **Famille des Viperidae** : Comprenant 7 espèces au Maroc dont la répartition géographique Est bien déterminée, à savoir :*Bitis arietans*, *Cerastes cerastes* , *Cerastes vipera*, *Vipera latastei* , *Daboia mauritanica* , *Vipera monticola* , *Echis leucogaster*

- **Famille des Elapidae** : Représentée par une seule sous-espèce marocaine du cobra égyptien, et son nom est *Naja haje legionis*.

Concernant la prise en charge thérapeutique, l'anti venins par les immunoglobulines spécifiques de l'espèce concernée et le traitement de base des envenimations vipérines. Elle permet de neutraliser les composants toxiques en circulation dans l'organisme. Leur efficacité et leur tolérance ont fait l'objet de plusieurs études multicentriques et ne sont plus à prouver.

L'immunothérapie est indiquée dans les grades 2 et 3 et dans les situations suivantes de grade 1 :

- Grossesse (passage de venin transplacentaire et saignement potentiel du fœtus)
- Suspicion de lésions internes potentiellement hémorragiques (ulcère digestif)
- Morsure au visage ou au cou, âges extrêmes ou poids inférieur à 25 kg

Le Fav-Afrique® a été introduit au Maroc en 2012. Ce sérum est accessible à l'Institut Pasteur de Casablanca, et distribué à plusieurs régions du pays. C'est un antivenin polyvalent qui serait efficace contre certaines espèces marocaine *Bitis arietans*, *Echis leucogaster* , *Naja Haje legionis* d'où l'intérêt du contexte géographique et de l'identification de l'espèce.

Aussi efficace contre d'autres espèces comme venin de *Bitis gabonica*, *Echis ocellatus* , *NajaMelanoleuca* ,*Naja nigrigollis* , *Dendroaspis polylepis* , *Dendroaspis viridus et Dendroaspis jamesoni*. Son spectre est élargi par paraspécificité contre : *Naja annulifera* , *Naja nivea* *Naja katiensis*, *Echis pyramidum*. Cependant, ce anti venin n'est pas efficace

contre d'autres espèces présentes dans une large partie du Maroc comme *Cerastes cerastes* et *Daboia mauritanica*. Pour combler ce vide, il aurait fallu disposer en plus du Favirept® (68).

Au Maroc, les AV indiqués contre les espèces locales sont le Favirept et L'Inoserp MENA. Le Favirept neutralise les venins d'*Cerasteses*, d'*Echis leucogaster*, de *Bitis arietans*, de *Daboia deserti* (= *Vipera mauritanica*) et de *Naja legionelis* (= *Naja haje*). L'Inoserp MENA, couvre ces mêmes espèces. En outre, ces deux antivenins présentent une neutralisation parasécifique vis-à-vis de *Cerastes vipera*, *Vipera latastei* et *Vipera monticola*. Quant au FAV-Afrique, il n'est pas indiqué parce qu'il ne comporte pas les valences *Daboia deserti* et *Cerastes cerastes* (52).

L'antivenin fait partie de la liste des antidotes établie par le CAPM et intégrée dans la liste nationale des médicaments essentiels au Maroc. L'acquisition de cet antidote se fait via le CAPM. Les établissements hospitaliers approvisionnés sont les hôpitaux régionaux et provinciaux à des régions où il y a un haut risque de morsure par des serpents (Agadir, Tiznit, Taroudant, Essaouira, Marrakech, Khénifra, Errachidia, Meknès, Tata, Fès, Guelmim, Bénimellal, Chefchaouen et Dakhla).

Les quantités à distribuer se font sur la base de critères bien établis. Des dossiers d'hospitalisations spécifiques aux patients présentant une envenimation par morsure de serpent ont été distribués au niveau des services hospitaliers, ce qui permettra d'une part de développer un système d'information spécifique aux morsures de serpents et d'autre part d'évaluer l'utilisation de l'immunothérapie pour un usage rationnel (6).

L'antivenin reste efficace sur les troubles de l'hémostase et le syndrome hémorragique plusieurs jours après la morsure. Il est donc administré aussi longtemps que la preuve de la coagulopathie persiste.

S'il n'a pas été efficace, il n'est pas indiqué de continuer à l'administrer.

- Chez l'adulte : La posologie initiale préconisée est de 1 à 2 ampoules administrées par voie intraveineuse, en perfusion, en 20 à 30 minutes, de 250ml de sérum glucosé ou salé, voire en bolus intraveineux direct si l'urgence l'exige.

- Chez l'enfant : La dose est la même que chez l'adulte, seule la quantité de liquide vecteur est adaptée au poids et à l'âge (5 à 10 ml/kg).

Au Maroc, L'envenimation scorpionique est un accident fréquent, les piqûres de scorpions touchent 3 % de la population, *Androctonus australis* représente l'espèce de scorpion la plus répandue dans notre pays (70). Ce problème de santé publique est responsable d'une morbidité et mortalité importantes liées à son incidence estimée à 40 000 cas /an et environ 100 décès par an sont recensés.

L'envenimation scorpionique peut engager le pronostic vital à court terme par ses complications cardiovasculaires, respiratoires et neurologiques. Le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge, de l'âge des patients et du type du scorpion, la prévention reste le seul moyen pour réduire son incidence et ceci par l'éducation de la population (parents et enfants, la formation du personnel médical et paramédical en collaboration avec le centre Anti Poison et de pharmacovigilance (71).

La prise en charge de l'envenimation scorpionique au Maroc est essentiellement symptomatique et comporte, l'administration des drogues vasoactives (dobutamine) en cas d'état de choc, l'oxygénothérapie et la ventilation artificielle en cas de détresse respiratoire et l'administration d'anticonvulsivant en cas de crises convulsives. Le traitement spécifique par l'immunothérapie antiscorpionique est très controversé n'est pas recommandée au Maroc (72).

La sérothérapie, fondée sur les propriétés antitoxiques du sérum des animaux immunisés, est le seul traitement spécifique de lutte contre les envenimations scorpioniques. Elle repose sur l'administration d'anticorps spécifiques qui ont pour effet de complexer, extraire et éliminer les molécules toxiques qui sont à l'origine de troubles graves et mortels. Après un usage inconditionnel, la sérothérapie anti-scorpionique se heurte à certaines controverses. Les raisons de la désaffection sont liées, d'une part, à l'induction d'effets secondaires et, d'autre part, au manque d'études contrôlées définissant clairement sur quels critères cliniques on peut décider d'administrer un sérum antivenimeux et à quelle dose (73).

Les spécialités disponibles au Maroc sont les suivantes (71) :

- Dobutamine Aguetant* 250 mg/20ml, poudre pour solution injectable : 10 flacons/boite
- Dobutamine Mylan* 250/20ml, solution à diluer pour perfusion IV : 10 ampoules/boite
- Dobutamine Merck* 250 mg/20 ml : solution à diluer pour perfusion, 10 flacons/boite.

La dobutamine est un agent inotrope dont l'activité primaire résulte d'une stimulation des récepteurs adrénergiques cardiaques. Elle augmente le volume d'éjection et le débit cardiaque tandis qu'elle diminue les pressions de remplissage ainsi que les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. Elle peut également améliorer le débit sanguin rénal, le taux de filtration glomérulaire, le débit urinaire et l'excrétion sodique, en augmentant le débit cardiaque et en provoquant une vasodilatation non sélective(6). Depuis 2007, le CAPM dote annuellement les provinces à risque par des Kits spécifiques contenant les médicaments et dispositifs médicaux nécessaires à la prise en charge de l'ES.

La distribution des kits se fait au début du mois de mai de chaque année aux pharmacies des hôpitaux provinciaux afin qu'ils soient utilisés au niveau des urgences et des services de réanimation, et ce en fonction du nombre de cas de décès et du nombre de dossiers d'hospitalisation reçus de chaque province (6).

Stock des antidotes

Selon les lignes directrices pour la lutte contre les intoxications, établies par l'OMS dans le cadre du programme international sur la sécurité chimique, les antidotes nécessaires immédiatement doivent être stockés dans tous les hôpitaux, ainsi que dans les centres de santé et dans les cabinets des médecins, si l'hôpital le plus proche est situé à une certaine distance. Il peut aussi être nécessaire de disposer de certains antidotes sur les lieux de travail, où ils seront administrés sous surveillance médicale (par exemple dans les ateliers utilisant des cyanures). Les antidotes nécessaires dans les deux heures pourront être stockés dans certains hôpitaux, les patients seront conduits dans ces hôpitaux, ou bien les antidotes seront transportés (dans la

limite de temps imparti) jusqu'au centre de santé assurant le traitement. Les antidotes nécessaires dans les six heures pourront être conservés dans des dépôts régionaux centraux, à condition qu'ils puissent être transportés dans les délais (45).

Pour toutes les catégories d'antidotes, il est également possible d'en conserver une petite quantité sur place pour commencer le traitement et de commander des quantités supplémentaires au dépôt central, selon les besoins. Là où certains types d'intoxication sont fréquents, ou certains produits chimiques très utilisés, les antidotes appropriés peuvent être conservés dans des ambulances médicalisées qui sont envoyées pour traiter les personnes intoxiquées. Les intoxications par des toxines naturelles peuvent être saisonnières ou spécifiques à certaines régions (par exemple les morsures de serpent dans les zones rurales à l'époque des plantations ou des récoltes). Il peut aussi être nécessaire de prévoir le transport rapide des patients vers les hôpitaux possédant les installations et les antidotes appropriés (45).

La simple disponibilité d'un antidote n'est pas une donnée suffisante, elle doit être complétée par la quantité ou le nombre de dose disponible. C'est une information qui manque à notre étude.

Au Québec, d'après un sondage effectué au début de 1998 dans les établissements québécois avec service d'urgence au plus 9 des 13 antidotes étudiés étaient présents en quantités suffisantes, la médiane était cependant de seulement trois antidotes conservés en quantités suffisantes par établissement (74). D'autres études réalisées au Canada ont révélé l'inadéquation de disponibilité et du stockage des antidotes. La taille des hôpitaux enquêtés et leur emplacement étaient retenues comme étant les facteurs déterminant la disponibilité et la quantité d'antidotes stockés (75, 76). Dart et collaborateurs ont mené un sondage auprès de 137 établissements du Colorado, du Montana et du Nevada, seulement un des répondants maintenait une quantité suffisante de huit antidotes pour traiter un adulte de 70 kg pour 24 heures (anticorps spécifique de la Digoxine, antidote pour cyanure, antivenin pour crotalidae, Déféroxamine, Ethanol, Naloxone, Pralidoxime et Pyridoxine). Chez 13 % des répondants, seule la Naloxone était présente en quantités adéquates. Le stockage insuffisant d'antidotes est un problème répandu au Colorado, au Montana et au Nevada. Bien que ces états soient

desservis par un centre antipoison régional certifié, les antidotes potentiellement importants ne sont souvent pas disponibles quand et où ils pourraient être nécessaires pour traiter un seul patient empoisonné (77). D'autres études américaines ont démontré que la plupart des centres hospitaliers ne maintenaient pas en réserve des quantités suffisantes d'antidotes (78) (77). Une étude effectuée au Tennessee en 1992 a démontré que la plupart des hôpitaux n'avaient pas suffisamment d'éthanol injectable, d'antidote pour le cyanure, d'anticorps spécifique de la digoxine, de dimercaprol (BAL), d'antivenin pour *Crotalidae*, de pralidoxime pour traiter deux adultes de 70 kg. Toutefois, la Naloxone, le flumazénil, la N-acétylcystéine et le bleu de méthylène étaient présents en quantités suffisantes dans plus de 90 % des hôpitaux (78).

Au Taiwan, en 2000, une enquête concernant 834 établissements hospitaliers a montré une inadéquation des quantités et de la nature des antidotes disponibles pour la majorité des établissements y compris ceux qui sont les plus sollicités par les cas d'intoxication (79).

En Grèce, une enquête similaire aux précédentes concernant 12 antidotes a été publiée en 2001. Seulement 3 % des hôpitaux audités avaient des stocks adéquats en antidotes (80).

Une étude tchèque portant sur 46 hôpitaux a révélé une inadéquation de stockage en qualité et en quantité des antidotes jugés essentiels (81).

En réalité seulement deux recommandations sur les quantités d'antidotes à maintenir ont été publiées jusqu'à présent (82, 83). Ces recommandations ne sont pas diffusées à grande échelle puisqu'elles proviennent de livres de référence en toxicologie. De plus, ces recommandations ne s'appliquent pas nécessairement à la réalité et ne font pas de distinction entre les centres hospitaliers de première, deuxième et troisième ligne. D'autres recommandations ont été développées pour indiquer les quantités minimales d'antidotes requises dans les établissements hospitaliers pour le traitement des intoxications (84, 85). Ces recommandations se basent sur la présence de centres de première, deuxième et troisième ligne. En général, les recommandations suggèrent des quantités suffisantes d'antidotes pour traiter un adulte de 70 kg sévèrement intoxiqué selon les recommandations du Centre Anti-Poison pour une durée de 12 h dans les centres hospitaliers de première et deuxième ligne et pour une durée de 24 h dans les hôpitaux de troisième ligne. Des exceptions existent pour les antidotes d'utilisation fréquente ou rare (7).

En effet, pour la N-acétylcystéine et l'éthanol, il est recommandé d'avoir une quantité suffisante pour traiter deux patients pendant 48 h. Pour le traitement des intoxications aux métaux lourds par le Dimercaprol (BAL), le calcium EDTA et la Pénicillamine, seuls quelques centres de troisième ligne doivent en avoir une quantité suffisante (46).

Par ailleurs, ces recommandations ne tiennent pas compte des plans de désastre (ex. attaque terroriste) ou des particularités régionales (ex. usine utilisant certains produits toxiques) (7).

Circuit d'approvisionnement en antidotes

La plupart des structures objet de l'étude s'approvisionnent en antidotes depuis le ministère de santé, et de la part du centre antipoison et pharmacovigilance.

Jusqu'à ces dernières années, le Maroc n'a pas inclus la dimension "antidotes" dans sa stratégie de développement. Plusieurs raisons peuvent être invoquées : pauvreté du pays en toxicologues cliniciens, manque de sensibilisation aux problèmes toxicologiques et à l'intérêt de la disponibilité des antidotes, non évaluation des besoins pour faire face à des intoxications collectives graves ou des catastrophes chimiques et enfin l'absence de l'intérêt des industriels à soumissionner à cause de la diversité des antidotes et des faibles quantités nécessaires (6).

Toutefois, depuis les années 2000, le CAPM a démarré un projet de développement d'une Centrale Antidotes dans l'objectif d'assurer la disponibilité des antidotes essentiels et de promouvoir la rationalisation de leur utilisation.

La sélection qualitative et quantitative des antidotes à mettre à la disposition des professionnels de santé marocains se base sur les outils suivants (6):

- **Liste des antidotes essentiels établie par le programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS)**
- **Liste nationale des médicaments essentiels.**
- **Profil épidémiologique des intoxications au Maroc.** Ce profil élaboré sur une analyse des déclarations des cas d'intoxications de 1980 à 2009 et actualisé annuellement a

permis l'évaluation des besoins qualitatifs et quantitatifs des antidotes. Une sous notification des cas d'intoxications aboutirait systématiquement à une sous-estimation des besoins.

La liste des antidotes acquis par le CAPM est la suivante (Tableau 10 et 11)

Tableau 10: Antidotes acquis par le CAPM en 2006-2007(6)

Nom de l'antidote (DCI)	Présentation	Prix unitaire HT (DH)	Quantités acquises	Valeur	Montant total
<u>Pralidoxime méthylsulfate</u>	Flacon de 200 mg de pralidoxime, poudre + solvant 10 ml, boîte de 10	430,55	366	157 581,30	377 738,94
<u>Charbon Activé</u>	Flacon de 50 g/250 ml de charbon activé	153,77	890	136 855,30	
<u>Chlorydrate de naloxone</u>	Ampoule 0,4 mg/1 ml, boîte de 10	153,77	20	6 396,8	
<u>N-acétylcystéine</u>	Flacon injectable 20%, soit 5 g/25 ml	320,00	100	32 000,00	

Tableau 11: Antidotes acquis par le CAPM en 2012 (6)

Nom de l'antidote (DCI)	Présentation	Prix unitaire HT (DH)	Quantités acquises	Valeur	Montant total
<u>Flumazenil</u>	Ampoule injectable 0,5mg/5 ml	127,60	780	99528	106493.4
<u>Acide dimercapto-succinique</u>	Gélule 200 mg	98,67	4500	444015	475110
<u>Charbon activé</u>	Flacon 50 g/250 ml de charbon activé	162,00	1000	162000	173340
<u>N-acétylcystéine</u>	Flacon injectable 20% soit 5g/25ml	215,00	300	64500	69015
<u>Pralidoxime Méthylsulfate</u>	Flacon injectable 200 mg/10 ml	58,70	4000	234800	251240
<u>Chlorydrate de naloxone</u>	Ampoule injectable 0,4 mg/1 ml	42,00	500	21000	22370
<u>Fav-Afrique®*</u>	Ampoule injectable 10 ml	1850,00	140	259000	279930
<u>Total</u>					1 377 498,4

Les recommandations internationales conseillent des quantités suffisantes d'antidotes pour traiter un adulte de 70kg sur une durée de 24 h. Cette distribution est assurée selon un planning de livraison, en collaboration avec la division d'approvisionnement. Par ailleurs, en cas de prescription d'un traitement urgent d'antidotes non disponibles dans un établissement hospitalier donné, le pharmacien, en vue de procéder à un emprunt des antidotes, s'adresse à l'établissement le plus proche après avoir contacté le CAPM qui assurera la coordination (6).

La situation des stocks des antidotes est disponible au niveau du site du CAPM (www.capm.ma).

L'analyse de la disponibilité des antidotes montre que les produits commercialisés au Maroc ne posent pas de problèmes d'acquisition (tableau 12 : liste non exhaustive). En revanche, les hôpitaux qui disposent d'antidotes non commercialisés au Maroc, procèdent à leur achat directement de l'étranger. Les hôpitaux des armées réalisent chaque année une dotation en antidotes qui est répartie sur les structures hospitalières militaires en fonction de leur activité (7). Quelques structures seulement ont confirmé que l'effort financier consenti pour la dotation en antidotes a été évoqué au comité local du médicament. Alors que la moitié des pharmaciens interrogés ignorent comment la liste des antidotes a été élaborée et ne discutent pas le choix des antidotes dans le comité local.

Tableau 12: Antidotes commercialisés au Maroc.

Désignation	Dosage	Forme galénique
Adrénaline	0,25 – 0,50 mg	Ampoule injectable
Atropine	1 mg	Ampoule injectable
Calcium chlorure	10 %	Ampoule injectable
Bicarbonate de sodium	8,4 %	Ampoule injectable
Chlorure de sodium	10 %	Ampoule injectable
Diazépam	10 mg	Ampoule injectable
Dobutamine	250 mg	Flacon injectable
Flumazénil	0,5 – 1 mg	Ampoule injectable
Folinate de calcium	25 mg	Flacon injectable
Glucose	30 %	Flacon injectable
Hydroxocobalamine	0,5 mg	Ampoule injectable
Isoprénaline	0,2 mg	Ampoule injectable
Naloxone	0,4 mg	Ampoule injectable
Propranolol	5 mg	Ampoule injectable
Protamine sulfate	1000 UAH/ ml	Flacon injectable
Vitamine K	10 mg	Ampoule injectable

Notre étude a confirmé que la non disponibilité des antidotes sur le marché pharmaceutique national, constitue un handicap majeur pour l'acquisition de ces produits par les hôpitaux nationaux sans oublier le prix élevé des antidotes, les contraintes budgétaires et l'aspect financier en général.

Un effort important doit être déployé par les autorités compétentes pour faciliter l'accès aux antidotes. Et pour ce faire (7) :

✚ Impliquer un organisme ministériel chargé de se doter en antidotes, en assurant l'achat, la gestion et la distribution de ces produits au profit des structures hospitalières civiles

✚ Inviter la pharmacie centrale du ministère de la santé à restructurer son industrie et à commencer à préparer les antidotes nécessaires à la prise en charge des intoxications auxquelles nos hôpitaux sont confrontés.

Ceci aura sûrement une incidence sur le prix de revient des antidotes qui serait beaucoup plus accessible.

Comparaison des résultats trouvés lors de l'étude de disponibilité des antidotes réalisée en 2007 et notre étude 2018.

Au Maroc, la situation est inquiétante, selon une étude menée sur la disponibilité des antidotes dans les hôpitaux marocains en 2007, 5% seulement des antidotes étaient disponibles dans tous les hôpitaux ayant répondu au questionnaire. 42% des antidotes manquaient à toutes les structures, le reste (47 %) avait une disponibilité variable en fonction des structures. La liste des antidotes manquants est longue et contient des produits vitaux classés dans le groupe A des recommandations de l'IPCS (International Programme on Chemical Safety) comme les anticorps spécifiques de la Digoxine et le bleu de méthylène. Les résultats trouvés sont inquiétants et dévoilent un grand problème de gestion de ces produits souvent vitaux et constituant parfois l'unique traitement.

Les antidotes objet de l'étude réalisée en 2007 sont répartis comme suit conformément aux recommandations IPCS :

Groupe A : 64 % ; Groupe B : 23% ; Groupe C : 13%.

Tableau 13: Tableau comparatif des résultats des deux études

Antidotes	Classe	Disponibilité hospitalière lors de l'étude réalisée en 2007	Disponibilité hospitalière lors de notre étude réalisée en 2018
1. Adrénaline 0,25 mg et 0,5 mg injectable	G3	8/8	14/17
2. Atropine 1 mg injectable	A1	8/8	14/17
3. Bicarbonate de sodium 8,4 % injectable	B3	7/8	15/17
4. Bleu de méthylène injectable	A1	0/8	4/17
5. Calcium chlorure et gluconate 10 % injectable	A1	8/8	14/17
6. Charbon activé per os	A1	0/8	10/17
7. Dantrolène injectable	A2	1/8	3/17
8. Diazépam injectable	A2	8/8	12/17
9. Digoxine immune Fab injectable	A1	0/8	4/17
10. Dimercaprol injectable	B3	1/8	3/17
11. Acide dimercaptosuccinique (DMSA) per os	C3	0/8	2/17
12. Dobutamine injectable	G3	6/8	14/17
13. D-pénicillamine injectable	C3	0/8	10/17
14. Ethylène diamine tétra-acétique (EDTA)dicobaltique injectable	C2	1/8	2/17
15. Ethanol injectable	A1	0/8	4/17
16. Ferrihexacyanoferrate de potassium injectable (bleu de prusse)	B2	0/8	2/17
17. flumazénil injectable	B1	4/8	4/17

18. Folate de calcium injectable (Acide folinique)	B1	6/8	3/17
19. Glucose 30 % injectable	B	6/8	16/17
20. Hydroxocobalamine injectable	A1	1/8	5/17
21. Hyposulfite de sodium injectable	A1	0/8	4/17
22. Ipeca sirop	A2	0/8	3/17
23. Isoprénaline injectable	A1	1/8	2/17
24. Magnésium sulfate injectable	G3	1/8	8/17
25. Méthylpérazole injectable	A1	0/8	2/17
26. N-acétylcystéine (5 g / 25 ml) injectable	B1	0/8	5/17
27. Naloxone injectable	A1	3/8	10/17
28. Pralidoxime injectable	B2	1/8	4/17
29. Propranolol injectable	A1	6/8	7/17
30. Prostigmine injectable	B2	7/8	12/17
31. Pyridoxine injectable	A2	0/8	5/17
32. Silymarine injectable (la silibinine)	B2	0/8	2/17
33. Sulfate de protamine injectable	A1	3/8	5/17
34. Vitamine K1 injectable	C1	5/8	9/17

Tableau 14: La disponibilité des antidotes de type A dans les structures interrogées.

Les antidotes	Disponibilité hospitalière lors de notre étude réalisée en 2018	Disponibilité hospitalière lors de l'étude réalisée en 2007
1. Atropine	14/17	8/8
2. Anticorps anti digitaliques	4/17	0/8
3. Bleu de méthylène	4/17	0/8
4. Gluconate de calcium	14/17	8/8
5. Dantrolène	3/17	1/8
6. Diazépam	12/17	8/8
7. Edétate Dicobaltique	2/17	1/8
8. Ethanol	4/17	0/8
9. Hydroxocobalamine	5/17	1/8
10. Isoprenaline	2/17	1/8
11. Naloxone	10/17	3/8
12. Propranolol	7/17	6/8
13. Physostigmine	6/17	7/8
14. Sulfate de protamine	5/17	3/8
15. Pyridoxine	5/17	0/8
16. Thiosulphate de sodium(hyposulfite de sodium)	4/17	0/8
17. 4 méthypyrazole	2/17	0/8
18. Ipéca	3/17	0/8
19. Charbon activé	10/17	0/8

Selon l'étude réalisée en 2007 les résultats ont dévoilé que 37 % des antidotes du groupe A manquent à toutes les structures hospitalières enquêtées, et seulement 16 % des antidotes de ce groupe sont disponibles dans ces structures

Notre étude a cependant constaté que 26 % seulement des antidotes de la classe A sont disponible dans la majorité des structures hospitalières interrogées (soit présents dans au moins 8 hôpitaux sur 17), 35 % de cette même classe a une faible disponibilité (disponibles chez 4 à 8 structures) alors que le reste souffrent d'une absence totale soit chez un à 3 structures seulement.

Nous constatons cependant une amélioration très légère de la disponibilité des antidotes dans nos hôpitaux marocains ceci peut être due à plusieurs raisons, nous citons la création de la centrale d'antidotes en 2000, la définition d'un budget spécifique des antidotes en 2005 et enfin l'acquisition des antidotes après prise de contact avec plusieurs industriels marocains et étrangères en 2012 (86).

Conclusion de la discussion

D'après notre étude plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer l'absence de certains antidotes dans nos structures, nous citons :

- Absence de recommandations marocaines et de lignes directrice officielles sur le stock minimale des antidotes
- Manque de sensibilisation sur l'importance des antidotes
- Absence de revue des pratiques et de décisions internes de l'hôpital concernant les problèmes d'intoxications
- Le cout élevé de l'antidote
- La sous déclaration des intoxications
- Le manque d'infrastructures et des transports rapide et efficace vers les zones les plus enclavées qui sont d'ailleurs souvent les plus touchées.

Plusieurs questions faisant partie du questionnaire n'ont pas été traités, et ceci est dû au manque des données chez les pharmaciens ayant renseignés le questionnaire.



***TROISIEME PARTIE :
«RECOMMANDATIONS
A L'ISSUE DE
L'ETUDE»***

V. Recommandations

La difficulté éprouvée pour se procurer les antidotes nécessaires au traitement des intoxications varient d'un pays à l'autre. Si les recherches menées dans certains domaines par l'industrie et par les organismes internationaux peuvent améliorer de façon générale la disponibilité des antidotes, il n'en demeure pas moins que chaque pays devra faire l'inventaire de ses propres problèmes et prendre des mesures spécifiques pour les résoudre. Ces mesures toucheront divers domaines, d'où la nécessité d'une étroite collaboration entre les personnes et organismes concernés

A l'issue de cette étude plusieurs recommandations dans divers secteurs peuvent être proposé afin d'améliorer la disponibilité des antidotes :

✓ **Rôle de l'industrie et du commerce**

L'industrie pharmaceutique pourrait étudier aussi les moyens d'assurer la fabrication et la distribution d'antidotes, notamment de formulations à usage médical et vétérinaire dont la production ne se justifierait pas sur la base de critères purement commerciaux.

Les industries qui utilisent ou fabriquent des produits chimiques toxiques devraient faire en sorte que les antidotes appropriés soient disponibles ou facilement accessibles sur les lieux de travail ou dans les hôpitaux voisins.

Il en est de même pour les activités agricoles pouvant entraîner une exposition à des produits agrochimiques ou à des toxines naturelles (par exemple à l'occasion de morsures d'animaux venimeux) à certaines périodes de l'année, comme lors des plantations, de l'épandage d'insecticides et de la récolte.

Les entreprises industrielles et commerciales devraient veiller à ce que leur personnel de santé soit correctement formé à l'utilisation des antidotes en urgence.

Les importateurs et distributeurs de produits chimiques toxiques devraient aussi assurer la disponibilité d'antidotes spécifiques et efficaces contre leurs produits.

✓ Mesures au niveau national

Les centres d'information toxicologique ont un rôle essentiel à jouer dans la mise en œuvre d'un programme national d'antidotes. En général, ils ont l'avantage d'avoir une vue générale de la situation locale en matière d'intoxications, ce qui leur permet de juger des besoins d'antidotes spécifiques pour l'ensemble du pays ou pour une région en particulier. Une des premières tâches de ces centres est donc d'appeler l'attention sur la nécessité d'assurer la disponibilité des antidotes appropriés (45).

- Etablir une nomenclature des antidotes spécifique au Maroc.
- Fixer des stocks minimaux des antidotes selon les régions et leurs besoins.
- Etablir des procédures d'achat pour les antidotes non commercialisés au Maroc.
- L'implantation d'un registre des antidotes régional pourrait aider à pallier certaines lacunes et ainsi améliorer la qualité des soins prodigués aux patients se présentant avec une intoxication grave ou potentiellement létale.

VI. Conclusion

La toxicologie clinique assure la prise en charge efficace des patients intoxiqués afin d'assurer l'évolution la plus favorable possible pour les malades.

En toxicologie aiguë et parfois chronique, le traitement consiste en un traitement symptomatique, évacuateur, et spécifique regroupant les antidotes. Ces derniers occupent une place de choix au sein de l'arsenal thérapeutique des intoxications aiguës et représente un précieux complément aux mesures de décontamination et leur utilisation peut faire la différence entre la survie et le décès, et entre une guérison rapide et une évolution avec séquelles.

Par conséquent, les antidotes doivent être mis à la disposition des médecins de telle façon qu'ils puissent être administrés dans les plus brefs délais, et éviter ainsi des cas de morbidité ou de mortalité.

Les résultats révélés sont inquiétants, seulement 20% des antidotes de la classe A, B, et C sont disponibles dans la majorité des hôpitaux. La liste des antidotes manquants est longue et contient des produits vitaux classés dans le groupe A des recommandations de l'IPCS.

D'après l'enquête réalisée, nombreuses sont les raisons de ce manque, nous citons, le coût très élevé de certains antidotes, la rareté des cas d'intoxications pour lesquelles ils sont utilisés, leur courte durée de conservation, et l'absence d'intérêt commercial pour les industriels.

D'autres part la disponibilité des antidotes dépend dans une large mesure, de sa distribution dans le pays et de sa source, notamment s'il s'agit d'un produit importé.

Les antidotes sont des médicaments d'extrême urgence. De ce fait leur disponibilité au bon moment et à la bonne personne est primordiale. Pourtant, et d'après cette étude nous avons constaté qu'au Maroc, les antidotes sont peu disponibles, voire absents dans différentes régions. Si le résultat de cette enquête montre une claire indisponibilité des antidotes, il paraît nécessaire et urgent d'engager une action pluridisciplinaire pour répondre à ce besoin.



RÉSUMÉS

Résumé

Titre: Etude de la disponibilité des antidotes dans les unités de santé au Maroc.

Auteur: BOUKRIA Sofia

Directeur de thèse: Professeur ELJAOUDI Rachid

Mots clés: Antidotes-Disponibilité-Intoxications-Enquête-Maroc

Les intoxications constituent un véritable problème de santé publique dans de nombreux pays. C'est une pathologie qui impose un prix en termes de souffrances humaines et de sur utilisation des rares ressources en soins de santé. Au cours des dernières années, diverses enquêtes ont montré que les pharmacies d'hôpitaux n'avaient pas les quantités nécessaires d'antidotes pour traiter ces cas d'intoxications.

Ce travail a donc pour objectif principal d'évaluer la disponibilité des antidotes dans les établissements de santé au Maroc selon les recommandations établies par L'IPCS (International Programme on Chemical Safety).

Nous avons effectués une enquête auprès de 17 pharmacies hospitalières dans 10 régions du territoire national, sur une durée de 6 mois, par le biais d'un questionnaire comprenant 26 questions réparties en 7 items.

Les résultats trouvés sont inquiétants et révèlent que seulement 20% des antidotes de la classe A, B, et C sont disponibles dans la majorité des hôpitaux. La liste des antidotes manquants est longue et contient des produits vitaux classés dans le groupe A des recommandations de l'IPCS.

A partir de notre étude il ressort que le Maroc souffre énormément du manque voire l'absence de certains antidotes. Les problèmes de disponibilité de ces derniers sont dus à la fois à des considérations de l'ordre scientifique, technique et économique, aux exigences réglementaires en vigueur dans notre pays et enfin aux difficultés d'approvisionnement.

Les antidotes sont des médicaments d'extrême urgence. De ce fait leur disponibilité au bon moment et à la bonne personne est primordiale. Le résultat de cette enquête montre une claire indisponibilité des antidotes, il est donc nécessaire et urgent d'entamer une action pluridisciplinaire pour répondre à ce besoin.

Abstract

Title: Antidotes in Morocco: Evaluation of the availability in Hospital facilities.

Author: BOUKRIA Sofia

Thesis director: Professor Rachid ELJAOUDI

Key words: Antidotes -Availability- Poisoning- Morocco- survey

Poisoning is a real public health problem in many countries. It is a pathology that imposes a price in terms of human suffering and the lack of health care resources. In recent years, various surveys have shown that hospital pharmacies do not have the necessary amounts of antidotes to treat these cases of poisoning.

The main objective of this work is to evaluate the availability of antidotes in health facilities in Morocco according to the recommendations of the IPCS (International Program on Chemical Safety).

We conducted a survey of 17 hospital pharmacies in 10 regions of the national territory, over a period of 6 months, through a questionnaire comprising 26 questions divided into 7 items.

The results found are disturbing and reveal that only 20% of class A, B, and C of antidotes are available in the majority of hospitals. The list of missing antidotes is long and contains vital products classified in group A according to the IPCS recommendations.

From our study, it appears that Morocco suffers enormously from the lack or absence of certain antidotes. Then, the problems of availability are due both to scientific, technical economic considerations, and also the regulatory requirements in our country and finally to the difficulties of supply.

To sum up, antidotes are extreme emergency medicines. Therefore, their availability at the right time and the right person is necessary. The result of this investigation shows the unavailability of antidotes, so it is very important and urgent to initiate a multidisciplinary action to deal with this need.

ملخص

العنوان: الترياق بالمغرب: دراسة حول التوافر بالوحدات الصحية

الكاتبة: صوفية بوقريعة

الأستاذ المشرف: رشيد الجودي

الكلمات الأساسية: التسممات، التوافر، الترياق، التحري، المغرب،

تعد التسممات مشكلا حقيقيا للصحة العمومية في عدة بلدان، ذلك لكونها مكلفة على مستوى المعاناة البشرية أو على مستوى موارد العلاجات الصحية المحدودة. فخلال السنوات الأخيرة، أثبتت مجموعة من الأبحاث أن صيدليات المستشفيات لا تتوفر على الكميات اللازمة من الترياق لمعالجة مجمل هاته التسممات.

ومن هذا المنطلق، انطلق هذا العمل بهدف أساسي يكمن في تقييم مدى توافر الترياق بالمؤسسات الصحية المغربية وفقا للإرشادات المحددة من طرف IPCS. ولهذا، قمنا بسلسلة من التحريات من خلال سبع عشرة صيدلية مستشفى عبر عشرة جهات وطنية، في مدة زمنية قدرها ستة أشهر، وذلك بواسطة استطلاع مكون من ستة وعشرين سؤالاً متضمنا في سبع وحدات. غير أن النتائج المحصل عليها جد مقلقة إذ كشفت أن 20% فقط من الترياق صنف أ، ب، ج هو المتوفر في أغلب المستشفيات، في حين تم تسجيل خصائص كبير بالنسبة للأصناف المتبقية و خاصة بعض العناصر الاحيائية المصنفة ضمن الصنف أ حسب إرشادات IPCS.

وإضافة إلى ما سبق، بينت دراستنا أن المغرب يعاني بشكل كبير من خصائص إلى انعدام بعض الأصناف من الترياق، ويعزى هذا النقص إلى عدة اعتبارات علمية وتقنية واقتصادية وإكراهات القوانين التنظيمية في بلادنا وكذلك صعوبات التوريد.

وبهذا نخلص أن الترياق من الأدوية الأساسية في العلاجات الاستعجالية، ولهذا، فتواجهه في الوقت المناسب وفي يد الشخص المناسب له أهمية قصوى. خصوصا، أن نتائج التحريات أبانت عن خصائص واضح وصريح، وبالتالي فمن الضروري القيام بعملية تشاركية بين مختلف التخصصات والمجالات لسد هذا الخصاص.



Questionnaire d'exploitation :

Etude de la disponibilité des antidotes dans les unités de santé au Maroc

Ce questionnaire est réalisé dans le cadre du travail de thèse dont l'intitulé est : « Etude de disponibilité des antidotes dans les structures de santé au Maroc ».

Réalisé par l'étudiante pharmacienne en instance de thèse : BOUKRIA Sofia (Faculté de médecine et de pharmacie Rabat) ; et encadrée par le Professeur : El JAUDI Rachid (Professeur de la toxicologie à la faculté de médecine et de pharmacie, Rabat)

Je vous prie de bien vouloir contribuer à la réalisation de ce travail en remplissant le formulaire ci-dessous

I. RENSEIGNEMENTS GENERAUX :

Nom de la structure interrogée :	
Adresse :	
Ville /Région ;	

II. STRUCTURE HOSPITALIÈRE :

Ces questions ont pour but d'évaluer l'environnement hospitalier de votre pharmacie hospitalière.

	Oui	Non
Votre hôpital dispose-t-il d'un service d'accueil des urgences		

	Oui	Non
Disposez-vous d'une garde en pharmacie hospitalière (présence d'un préparateur ou d'un pharmacien)?		
Disposez-vous d'un système d'astreinte ?		
Si autre type de fonctionnement, merci de préciser :		

III. INFORMATIONS RELATIVES AUX INTOXICATIONS DANS VOTRE STRUCTURE DE SANTÉ :

Ces questions ont pour but de connaître la fréquence de chaque type d'intoxication et d'identifier les facteurs qui les favorisent.

	Oui	Non
Disposez-vous d'un laboratoire de toxicologie ?		

	Oui	Non
Disposez-vous d'un registre des intoxications ?		

	< 10000	10000-15000	15000-25000	> 25000
Précisez le nombre annuel des intoxications accueillies dans le service des urgences ou de la structure d'accueil ?				

	Femme	Homme	Enfant
Les intoxiqué(e)s sont souvent :			

Origine du toxique	Fréquence de l'intoxication			
	>200	[200-400]	[400-600]	<600
Médicaments				
Aliments				
Plantes				
Pesticides				
Produits ménagers				
Produits industriels				
Gaz				
Animaux				
Produits cosmétiques				
Autres				

	Cochez les circonstances des intoxications accueillies dans votre hôpital
Accidentelles	
Suicidaires	
Criminelles	
Professionnelles	
Toxicomanie	
Inconnues	

IV. GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIDOTES DANS VOTRE HÔPITAL :

Ces questions ont pour but d'évaluer la politique pharmaceutique des antidotes dans votre hôpital.

	Oui	Non
Votre pharmacie hospitalière détient-elle des médicaments identifiés comme antidotes (rangement, étiquettes...)?		

	Oui	Non
Disposez-vous d'un livret thérapeutique ?		

	Oui	Non
Les antidotes sont-ils inscrits au livret thérapeutique ?		

	Oui	Non
Sont-ils classés dans une famille thérapeutique à part ?		

	Oui	Non
L'effort financier consenti pour la dotation en antidotes a-t-il été évoqué au comité local du médicament ?		

V. ÉLABORATION DE LA DOTATION D'ANTIDOTES :

Les questions qui suivent doivent nous permettre d'appréhender votre démarche pour l'élaboration de votre dotation.

	Oui	Non
Concernant les antidotes, leur inscription et leur choix ont-ils été évoqués ou décidés au comité local du médicament ?		

Comment cette liste a été élaborée ?	Oui	Non
En s'appuyant sur une revue de la littérature		
Grâce à des textes réglementaires		
En utilisant d'autres supports (documentations des laboratoires, livres,...)		
Précisez vos principales sources :		

	Oui	Non
Connaissez-vous les recommandations de l'IPCS (International Programme on Chemical Safety)?		
Si oui précisez simplement son rôle :		

	Oui	Non
Dans le cadre de la formation continue du personnel, une formation sur les antidotes a-t-elle été réalisée ?		
Si oui préciser sous quelle forme :		

VI. INFORMATIONS RELATIVES AUX ANTIDOTES DISPONIBLES :

Les tableaux qui suivent doivent nous permettre d'évaluer la disponibilité qualitative et quantitative des antidotes dans votre hôpital. Parmi les antidotes suivants, veuillez préciser si ceux-ci sont disponibles à la pharmacie ou dans un autre endroit dans l'hôpital

IPCS classe les antidotes selon leur délai de disponibilité en urgence comme suit :

- ✓ Disponibilité immédiate, dans les 30 minutes : antidotes type A
- ✓ Disponibilité dans les 2 heures : antidotes type B
- ✓ Disponibilité dans les 6 heures : antidotes type C

Et selon l'efficacité avérée comme suit :

- ✓ 1. Efficacité bien documentée
- ✓ 2. Largement utilisé, mais nécessitant des recherches plus poussées concernant l'efficacité et / ou les indications
- ✓ 3. Utilité discutable

Groupe1 : les antidotes

Antidotes	Indications	classification	Disponible	
			Oui	Non
N-Acétylcystéine	Intoxication au paracétamol	B1		
Acide folique	Intoxications aux agonistes de l'acide folique	B1		
	Intoxication au méthanol	B2		
Amylnitrite	Intoxication aiguë au cyanure	A2		
Atropine	Intoxications par insecticides organophosphorés ou carbamates	A1		
Benzylpenicilline	Intoxication aux amanitines	B3		
Bétabloquants	Intoxications aux betas adrénergiques	A1		
Bleu de méthylène	Méthémoglobinémie lors d'une intoxication aux nitrates, nitrites, aniline	A1		
Bleu de Prusse	Intoxication au thallium méthionine	B2		
	Paracétamol			
Gluconate de calcium	Brûlures par acide fluorhydrique (AF), hypocalcémie compliquant des brûlures cutanées étendues par AF ou en cas d'ingestion d'AF.	A1		
Dantrolène	Syndrome malin des neuroleptiques	A2		
Déféroxamine	Intoxication aiguë au fer	B1		
Diazépam	Intoxications aux organophosphorés ; Cloroquine	A2		
Dimercaprol	Intoxications a l'arsenic	B3		
Edétate Dicobaltique	Intoxication cyanhydrique	A1		
Digoxine immune fab	Intoxication aux digitaliques	A1		
4-dimethyl-amino-phenol (4-DMAP)	Intoxications aux cyanures	A2 ou B2		
L'acide diéthylène triamine penta-acétique (DTPA)	Intoxications au cobalt	C3		
Sodium calcium edetate (EDTA)	Intoxication au plomb	C2		

Ethanol	Intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol	A1		
Flumazénil	Intoxication aux benzodiazépines	B1		
Glucagon	Intoxication aux bêtabloquants	A1		
Hydroxocobalamine	Intoxication aux cyanures	A1		
Isoprenaline	Intoxication aux Bêtabloquants	A1		
Methionine	Intoxication au Paracétamol	B1		
4 méthypyrazole	Intoxication à l'éthylène glycol	A1		
S-nitroso-N-acetylpenicilline	Intoxication au Mercure	C3		
Nitroprussiate de sodium	Intoxication à l'ergot de seigle	A1		
Naloxone	Intoxication aux opiacés	A1		
Néostigmine	Symptômes anticholinergiques périphériques	B1		
Obidoxime	Intoxications aux organophosphorés	B2		
Oxygène	Intoxications aux cyanures, aux Monoxyde de carbone, sulfure d'hydrogène	A1		
Oxygène hyperbarique	Intoxication de carbone monoxyde	C2		
Propranolol	Intoxication par les Bêtamimétiques	A1		
Physostigmine	Syndrome anticholinergique central	A1		
Phentolamine	Agonistes alpha-adrénergiques	A1		
Phytoménadione (vitamine K1)	Intoxication aux dérivés coumariniques, Ferula communis	C1		
Pralidoxime	Intoxications aux insecticides organophosphorés	B2		
Pyridoxine	Intoxication à l'Isoniazide Hydrazines	A2		
Protamine de sulfate	Intoxication à l'héparine	A1		
Thiosulfate de sodium	Intoxication aux cyanures	1		
DmSa (Succimer)	Intoxication par mercure, arsenic, bismuth, cadmium, cobalt, plomb, Platine	C3		
Silibinine	Intoxication d'amanitines	B2		
Sodium Nitrite	Intoxication aux cyanures	A1		
Nitroprussiate de sodium	Intoxication à l'ergotisme	A1		
Thiosulfate de sodium	Intoxication aux cyanures	A1		
Triéthylènetétramine	Intoxication de cuivre	C2		
Acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique (DMPS)	Intoxication cobalt, or, mercure			

Groupe 2 : Agents utilisés pour empêcher l'absorption des poisons, pour améliorer l'élimination ou pour traiter de façon symptomatique les effets sur les fonctions corporelles.

Antidotes	Indications	Classification	Disponible	
			Oui	Non
L'Ipeca	Emétique	A2		
Magnesium Citrate, Sulfate, Hydroxide	Laxatifs et pour lavage des intestins	B3		
Mannitol, Sorbitol, Lactulose Sodium Sulfate, Phosphate, Bicarbonate Polyethylene Glycol solution electrolyte Lavage	lavage de l'intestin	B3		
Bicarbonate de sodium	Agent alcalinisant l'urine et le sang	A1		
Charbon actif	Agent pour prévenir l'absorption du toxique	A1		
Amidon		A3		
Calcium Gluconate Gel Polyethylene Glycol	Agents pour prévenir de l'absorption ou le dommage de la peau	A1		
Dimethicone	Agent anti-mousse	A1		

Groupe 3: Autres agents thérapeutiques utilisés pour le traitement de l'empoisonnement

Antidotes	Indications	Disponible	
		Oui	Non
Benztropine	La dystonie		
Chlorpromazine	Les états psychotiques avec agitation sévère		
Corticostéroïdes	Les réactions allergiques aiguës, œdème laryngé (systémique / topique, thrombocytopénie, œdème muqueux inhalé)		
Diazepam	Les convulsions, excitation, anxiété, hypertonie musculaire		
Diphenhydramine	La dystonie		
Dobutamine	La dépression myocardique		
Dopamine	La dépression myocardique et la relaxation vasculaire		
Epinephrine (Adrenaline)	Le choc anaphylactique, l'arrêt cardiaque, et la dépression du myocarde		
Furosemide	La rétention du liquide, insuffisance ventriculaire gauche		
Glucose	L'hypoglycémie		
Haloperidol	Les hallucinations et autres états psychotiques		
Héparine	L'hypercoagulation		
Magnésium Sulphate	Les arythmies cardiaques		
Mannitol	L'œdème cérébral, rétention d'eau		
Oxygène	L'hypoxie		
Pancuronium	La rigidité musculaire, convulsions, ventilation mécanique		
Prométhazine	Les réactions allergiques		
Salbutamol	La bronchoconstriction (systémique / inhalé)		
Bicarbonate de sodium	L'acidose métabolique, troubles cardiaques (en cas d'overdose d'antidépresseurs cycliques)		

VII. INFORMATIONS RELATIVES AU CIRCUIT D'APPROVISIONNEMENT EN ANTIDOTES

1.

Quelles sont vos sources d'approvisionnement en antidotes ?	Oui	Non
Du ministère de la santé		
Du centre d'antipoison et de pharmacovigilance		
A travers l'achat au niveau des grossistes nationaux		
A travers l'achat au niveau international Si oui préciser d'où		
Autres Si oui préciser d'où :		

2.

Quelles sont les contraintes qui vous ont empêché d'acheter l'ensemble qualitatif et quantitatif d'antidotes qui vous semblait nécessaire	Oui	Non
Le prix élevé		
Les contraintes budgétaires		
La non commercialisation au Maroc de certains		
L'absence des textes réglementaire organisant le secteur d'approvisionnement		

Fait-le :



Université Mohammed V – Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie
Pr Rachid ELJAUDI
r.eljaoudi@um5s.net.ma



Rabat le 22 janvier 2018

Objet : Enquête sur la disponibilité des antidotes dans les structures de santé au Maroc.

Cette enquête s'inscrit dans le cadre de la préparation d'une thèse de doctorat en pharmacie de l'étudiante BOUKRIA Sofia, encadrée par M. El JAUDI Rachid, Professeur de la toxicologie à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Ce travail multicentrique a pour objectif d'évaluer la disponibilité des antidotes dans les structures de santé au Maroc, ainsi que l'étude de la politique de leur gestion et leur circuit d'approvisionnement. Pour ce faire, nous vous adressons ce questionnaire spécifiquement dédié à ce travail. Les questions se divisent en sept items principaux :

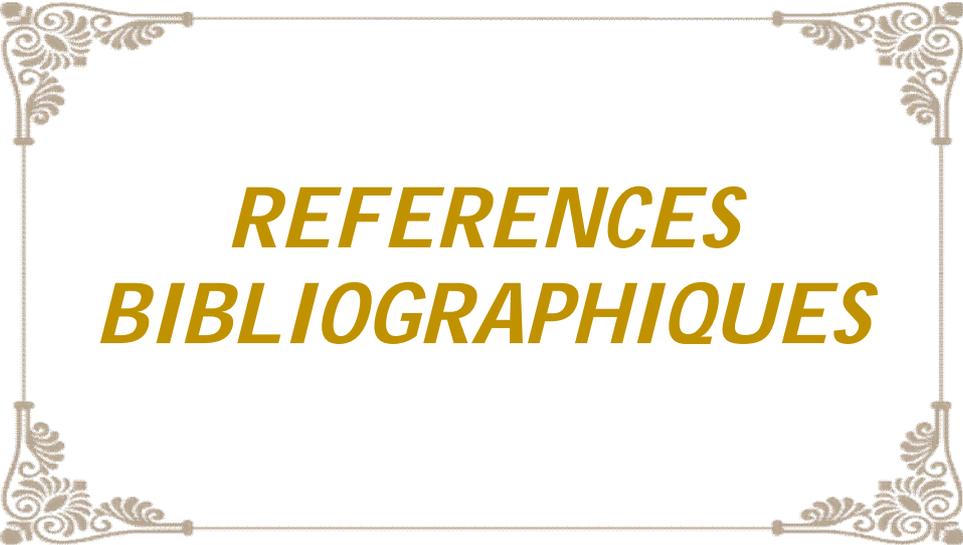
1. Les renseignements généraux sur la structure interrogée (2 questions)
2. La nature de la structure hospitalière, notamment l'existence d'un service d'accueil des urgences et l'organisation de la permanence pharmaceutique (3 questions).
3. Les informations générales relatives aux cas d'intoxication accueillis (6 questions)
4. Les généralités sur les antidotes (5 questions)
5. L'élaboration de la dotation antidotes (5 questions)
6. Les informations relatives aux antidotes disponibles (3 questions).
7. L'organisation du circuit d'approvisionnement des antidotes dans la structure (2 questions)

Dans le but de contribuer à l'aboutissement de cette thèse, nous vous serons reconnaissants de bien vouloir répondre au questionnaire ci-joint. Toutes les informations sur l'identité de la structure et celle de ses praticiens resteront confidentielles.

Nous vous prions de retourner vos réponses à l'adresse suivante : Boukriasofia@gmail.com.

Dans l'attente de votre retour, veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sincères salutations.

Dr. Rachid EL JAUDI
Professeur Agrégé
Faculté de Médecine et
de Pharmacie - Rabat



***REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

- [1] Mahir S, Soulaymani A, Hami H, Mokhtari A, Benali D, Ouammi L, et al. Suicides par intoxication dans la région de Souss-Massa-Drâa au Maroc. Santé publique. 2013;25(3):343-50.
- [2] Khattabi A, Rhalem N, Soulaymani-Bencheikh R. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc: naissance, défis et promesses. Toxicologie Maroc 2009; 1: 3.7.
- [3] Hmimou Rachid RN, Chaoui Hanane, Semlali Ilham, Aghandous Rachida, Benlarabi Sanae, Badri Mohamed, Soulaymani Bencheikh Rachida. Toxicovigilance rapports général et spécifiques année 2015. Toxicologie Maroc. 2015 4ème trimestre 2015.
- [4] Abaakil Z. Antidotes au Maroc : Etat actuel et perspectives d'avenir: Université Mohammed V-Faculté de médecine et de pharmacie -Rabat-Thèse N°: 14; 2004.
- [5] Dubé P-A, Lord M-C, Bussièrès J-F, Courteau M. Conformité des établissements de santé du Québec aux recommandations de stockage des antidotes. Pharmactuel. 2013;46.
- [6] Chafiq Fouad, Rhalem Naima, Achour Sanae S-BR. Les antidotes: Définition et classification. Toxicologie Maroc. 1er trimestre 2013.
- [7] Benziane H, El Jaoudi R, Lamsaouri J, Siah S, Taoufik° J. La disponibilité des antidotes dans les hôpitaux. Thérapie 2007 Mai-Juin; 62 :249-258
- [8] VISSEAUX C. Toxicologie 1ère édition., : Vernazobres-Gregory; 2011. p. 5-24 p.
- [9] OMS. [[page consultée le : 02 février 2018]]. Available from: <http://www.who.int/fr/>.
- [10] MEDIX cdMGsli. Cours de Médecine. Généralités sur les intoxications.[page consultée 03 janvier 2018]. Available from: <http://www.medix.free.fr/cours/intoxication.php>

- [11] Hachelaf M, Capellier G, Danel V. Les toxidromes. *Réanimation*. 2006;15:364-9.
- [12] Viau C, Tardif R. Toxicologie. In: *Environnement et santé publique Fondements et pratiques*.2003; 119-143.
- [13] Sieber R, editor *Symptômes conducteurs et toxidromes en tant qu'aide au diagnostic lors d'intoxication*. *Forum Med Suisse* No 16 .18 avril 2001;01(16):406
- [14] Staikowsky F, Chastang F, Pujalte D. Urgences psychiatriques liées aux actes suicidaires en 2008. Incidence et pronostic. *Réanimation*. 2008;17:783-9.
- [15] Chaoui Hanane, Rhalem Naima, Lahcen O, BN, SI, S-BR. Dossier spécial l'intoxication par les drogues au Maroc. *Toxicologie Maroc*.1er trimestre 2011;15.
- [16] Attazagharti N, Soulaymani A, Ouami L, Mokhtari A, Soulaymani B. Intoxications médicamenteuses et facteurs de risque influençant l'évolution des patients. *Antropo*. 2009;19:33-9.
- [17] Grélot L, Bianchi AL. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. *Médecine thérapeutique*. 1997;3:149-57.
- [18] sefiani Houda S-BR, , Rhalem Naima, Ouammi Lahcen, Semlali Ilham, Soulaymani Abdelmjid, Benkirane Rajaa. Intoxications par les produits cosmétiques.*Toxicologie Maroc* 2011. N° 11 - 4ème trimestre 2011
- [19] Katalin Toth, Guillaume herbet, Pétronille Roy, Antoine Lechaud, Michelle Keirle. Le pharmacien et la prise en charge des patients entérostomisés. *Journal de Pharmacie Clinique*.2015;34:167-78.
- [20] Hajar R, Hinde H, Lahcen O, Fatine H, Abdelmajid S, Rachida S-B, et al. Caractéristiques socio-épidémiologiques et évolutives des intoxications aiguës au Maroc: cas de la région de l'oriental. *European Scientific Journal, ESJ*. 9; 2013.

- [21] Badrane Narjis AF, Soulaymani-Bencheikh Rachida. Dossier spécial : les intoxications médicamenteuses. Toxicologie Maroc. 2010; 15
- [22] Aoued Leila Benlarabi Sanaa, Soulaymani-Bencheikh Rachida Dossier spécial les maladies d'origine alimentaire. Publication officielle du Centre Anti Poison du Maroc Ministère de la santé . N° 6 - 3^{ème} trimestre 2010 ; 15
- [23] Hmimou Rachid RN, Chaoui Hanane, Semlali Ilham, Aghandous Rachida, Benlarabi Sanae, Badri Mohamed, Soulaymani-Bencheikh Rachida. Rapports général et spécifiques. Toxicologie du Maroc. N° 27 - 4^{ème} trimestre 2015 ; 15
- [24] M. Idrissi N, L. Ouammi, N. Rhalem, A. Soulaymani, R. Soulaymani Bencheikh. Les pesticides : Définition, classification .Données de toxicovigilance. Toxicologie Maroc. N° 4 -1er trimestre 2010 ; 15
- [25] Garnier R. Intoxications aiguës par les produits industriels: Intoxications non médicamenteuses. La Revue du praticien. 2000;50:377-84.
- [26] Suprano I, Ughetto F, Paut O. Accidents domestiques chez l'enfant. Conférences d'actualisation 45e Congrès national d'anesthésie et de réanimation Paris: Elsevier. 2003:705-24.
- [27] Ouammi L, Rhalem N, Aghandous R, Semlali I, Badri M, Jalal G, et al. Profil épidémiologique des intoxications au Maroc de 1980 à 2007. Toxicologie Maroc. 2009;1:8-13.
- [28] Jalal Ghyslaine Badrane Narjis , Rhalem Naima, Soulaymani-Bencheikh Rachida. Dossier spécial: Les intoxications par les produits caustiques. Toxicologie Maroc. N° 18 - 3^{ème} trimestre 2013 ; 15
- [29] Bencheikh RS, Rhalem N, Idrissi M, Windy M, Chafiq F, Achour S, et al. Intoxication aux plantes. Toxicologie Maroc. N° 5 - 2^{ème} trimestre 2010; 15

- [30] Chafiq Fouad , Ouammi Lahcen, Fekhaoui Mohamed , SI, Soulaymani Abdelmjid , Soulaymani-Bencheikh Rachida. Profil épidémiologique des cas de morsures de serpents déclarés au Centre Anti Poison Du Maroc (1980 à 2008). Toxicologie Maroc. 2011
- [31] Soulaymani-Bencheikh R, Soulaymani A, Semlali I, Tamim O, Zemrour F, Eloufir R, et al. Les piqûres et les envenimations scorpioniques au niveau de la population de Kouribga (Maroc). Bull Soc Pathol Exot. 2005;98:36-40.
- [32] Soulaymani-Bencheikh R, Hasna EM, Sanae a, Imane I, Afaf A. les intoxications par les métaux lourds. Toxicologie Maroc. N° 21 - 2ème trimestre 2014; 15
- [33] CSST : Répertoire de toxicologie [page consultée 20 décembre 2017]. Available from: <http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/toxicologie/notions-toxicologie/pages/05-effet-toxique.aspx>.
- [34] Mégarbane B. Présentation clinique des principales intoxications et approche par les toxidromes Clinical presentation of the main poisonings and toxidrome-based approach. Réanimation. 2012;21:482-93.
- [35] Bismuth, C Baud, F Conso, F Fréjaville, JP Garnier, R .Séméiologie et thérapeutique des intoxications Toxicologie clinique. Paris: Éditions Flammarion. 1987; 28-54.
- [36] Lapostolle F. Conduite à tenir devant une intoxication digitalique. Dhainault JF, Perret C, éd Traité de réanimation médicale Paris: Flammarion. 1998:332-4.
- [37] Lapostolle F, Raynaud P, Le PT, Benaissa A, Agostinucci J, Adnet F, et al., editors. Measurement of carbon monoxide in expired breath in prehospital management of carbon monoxide intoxication. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation; 2001;20: 10-15

- [38] Jaeger R, Decastro F, Barry R, Gerren L, Brodeur A. Radiopacity of drugs and plants in vivo-limited usefulness. *Veterinary and human toxicology*. 1981;23(Suppl 1):2-4.
- [39] Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*. 2006;15:332-42.
- [40] Hantson P, Jaeger A. Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux. *Réanimation*. 2006;15:374-82.
- [41] Harry P. Pratique de l'administration du charbon activé en toxicologie aiguë. *Réanimation Urgences*. 1993;2:210-4.
- [42] Sauder P, Berton C, Levenes H, Flesch F, Kopferschmitt J. Efficacité toxicocinétique du lavage gastrique. *Réanimation Urgences*. 1993;2:202-9.
- [43] Cloup M, Hubert P, Couderc S. Les vomissements provoqués dans les intoxications. *Réanimation Urgences*. 1993;2:196-8.
- [44] Gwaltney-Brant SM, Rumbelha WK. Newer antidotal therapies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2002;32:323-39.
- [45] Organization WH. Lignes directrices pour la lutte contre les intoxications. 1998.
- [46] De Garbino JP, Haines JA, Jacobsen D, Meredith T. Evaluation of antidotes: activities of the International Programme on Chemical Safety. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1997;35:333-43.
- [47] Tournoud C, Nisse P, Saviuc P, Hantson P, Danel V. Antidotes aux urgences. *Journal européen des urgences*. 2006;19:43-50.
- [48] Petit P, editor *Antidotes, antagonistes et épuration des toxiques en préhospitalier*. Septième Symposium de Réanimation Préhospitalière de Montluçon Rev SAMU; 1997.

- [49] Pathak A, Tran M-A, Montastruc J-L. Atropine. Principles and rules of utilization. *La Revue du praticien*. 2001;51:59.
- [50] Holstege CP, Kirk M, Sidell FR. Chemical warfare: nerve agent poisoning. *Critical care clinics*. 1997;13:923-42.
- [51] Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs*. 2001;61:979-88.
- [52] Alaoui H, Aissaoui Y, Zoubir M, Boughalem M. Efficacité d'un antivenin au cours d'un syndrome vipéрин évoluant depuis 3 jours. À propos d'un cas clinique. *Médecine et Santé Tropicales*. 2018;28:109-11.
- [53] Chippaux J-P. Sur l'envenimation ophidienne pédiatrique au CHU de Fès (Maroc). *Médecine et Santé Tropicales*. 2014;24:111-.
- [54] DU MAROC R. Analyse de la disponibilité des médicaments et des dispositifs médicaux au niveau de la maternité hospitalière de l'hôpital IBN ZOHR de Marrakech. 2010.
- [55] Arslan N, Khiljee S, Bakhsh A, Ashraf M, Maqsood I. Availability of antidotes and key emergency drugs in tertiary care hospitals of Punjab and assessment of the knowledge of health care professionals in the management of poisoning cases. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29:603-7.
- [56] Sharif Y, Al Dweik R, Al Qawasme K. Availability of poison antidotes in Abu Dhabi hospitals. *Pharmacology*. 2011.
- [57] Gorman SK, Zed PJ, Purssell RA, Brubacher J, Willis GA. Antidote stocking in British Columbia hospitals. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2003;5:12-7.
- [58] Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation*. 1990;81:1744-52.

- [59] Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Current medicinal chemistry*. 2005;12:2771-94.
- [60] Danel V. Comparaison de l'efficacité des différentes méthodes d'épuration digestive chez l'adulte. *Réanimation Urgences*. 1993;2:233-8.
- [61] Lapostolle F, Alayrac L, Adnet F, Maistre J, Leseur A, Lapandry C. Disponibilité des antidotes dans l'aide médicale urgente. *La Presse médicale*. 2001;30:159-62.
- [62] Mantan M. Role of DMSA in pediatric UTI. *Indian pediatrics*. 2006;43:270-1.
- [63] Nicolas B, Testud F, Descotes J. Les antidotes et médicaments spécifiques des intoxications: guide pour le pharmacien hospitalier. *Lyon pharmaceutique*. 1993;44:179-86.
- [64] Lainé F, Deugnier Y. Traitement des surcharges en fer: place du déférasirox, nouveau chélateur oral du fer. *Lett Pharmacol*. 2007;21:68-72.
- [65] Renard C, Fortin J, Baud F. Terrorisme chimique et cyanures. Menace terroriste-approche médicale Ed John Libbey Eurotext. 2005:353-9.
- [66] Broto-Sumalla A, Rabanal-Tornero M, García-Peláez M, Aguilar-Salmerón R, de Gamarra-Martínez EF, Martínez-Sánchez L, et al. Availability of antidotes in 70 hospitals in Catalonia. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2017.
- [67] Hantson P. Démarche diagnostique et principes thérapeutiques des intoxications médicamenteuses volontaires. *Médecine thérapeutique*. 1999;5:25-9.
- [68] Moutaouakkil Y, el Jaoudi R, Tadlaoui Y, Adouani B, Serragui S, Cherrah Y, et al. Envenimations ophidiennes au Maroc: revue de la littérature. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2018.

- [69] Chippaux J-P. Incidence et mortalité par animaux venimeux dans les pays tropicaux. *Médecine Tropicale*. 2008;68:334.
- [70] M CJF. Envénimation et intoxication par les animaux vénimeux ou vénéneux. *Envenimations par viperidae*. *Med Trop* 2006; 66 , p. 423-428..
- [71] Aghandous R, Soulaymani-Bencheikh R. Epidémiologie et stratégie nationale de lutte contre les intoxications au monoxyde de carbone. *Actes du 3 ème congrès international de Toxicologie Fès 2010*.23.
- [72] Bibiche Y, Berdai A, Labib S, Harandou M. Envenimation scorpionique compliqué d'un accident vasculaire cérébral ischémique. *The Pan African Medical Journal*. 2015;20.
- [73] El Hafny B, Ghalim N. Évolution clinique et taux circulants du venin dans les envenimations scorpioniques au Maroc. *Bull Soc Pathol Exot*. 2002;95:200-4.
- [74] Bussièrès J-F, Bailey B. Insufficient stocking of antidotes in hospital pharmacies: problem, causes, and solution. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2000;53.
- [75] Wiens MO, Zed PJ, Lepik KJ, Abu-Laban RB, Brubacher JR, Gorman SK, et al. Adequacy of antidote stocking in British Columbia hospitals: the 2005 Antidote Stocking Study. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2006;8:409-16.
- [76] Juurlink DN, McGuigan MA, Paton TW, Redelmeier DA. Availability of antidotes at acute care hospitals in Ontario. *Canadian Medical Association Journal*. 2001;165:27-30.
- [77] Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA*. 1996;276:1508-10.
- [78] Chyka PA, Conner HG. Availability of antidotes in rural and urban hospitals in Tennessee. *American journal of hospital pharmacy*. 1994;51:1346.

- [79] Ong H-C, Yang C-C, Deng J-F. Inadequate stocking of antidotes in Taiwan: is it a serious problem? *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2000;38:21-8.
- [80] Plataki M, Anatoliotakis N, Tzanakis N, Assithianakis P, Tsatsakis A, Bouros D. Availability of antidotes in hospital pharmacies in Greece. *Veterinary and human toxicology*. 2001;43:103-5.
- [81] Hrubý K. Availability of antidotes in hospital pharmacies in the Czech Republic. *Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti*. 2003;52:231-40.
- [82] Bailey B, Bussi eres J. Antidote availability in Quebec hospital pharmacies: impact of N-acetylcysteine and naloxone consumption. *The Canadian journal of clinical pharmacology= Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2000;7:198-204.
- [83] Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, et al. *Poisoning & drug overdose: McGraw-Hill Medical Publishing Division*; 2017.
- [84] Burda AM. Poison antidotes: issues of inadequate stocking with review of uses of 24 common antidotal agents. *Journal of Pharmacy Practice*. 1997;10:235-48.
- [85] Bailey B, Bussières J-F. Suggestions de quantités minimales d'antidotes requises dans les établissements de santé québécois pour le traitement des intoxications. *Bull Inf Toxicol*. 1999;15:4-8.
- [86] Hmimou Rachid RN, Aghandous Rachida, Benlarabi Sanae, Chaoui Hanane, Semlali Ilham, Badri Mohamed, Soulaymani-Bencheikh Rachida. Toxicovigilance rapports général et spécifiques année 2016. *La toxicologie Maroc*. 4 me trimestre 2016



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 32

سنة : 2019

الترياق بالمغرب: دراسة حول التوافر بالوحدات الصحية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيدة صوفية بوقريعة

المزودة في 16 يناير 1992 بأكادير

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التسممات؛ التوافر؛ الترياق؛ التحري؛ المغرب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
مشرف	السيد رشيد الجودي أستاذ في علم السموم
عضو	السيدة أمينة آيت القاضي أستاذة في علم السموم
عضو	السيدة سميرة سراغي أستاذة في علم السموم