

N°22

Octobre  
2003

# VIGItoX

Comité de rédaction :

J. Descotes  
C. Pulce  
C. Payen  
F. Testud  
T. Vial

## Editorial : Déménagement

Depuis le 7 octobre, le centre antipoison, le centre régional de Pharmacovigilance, le centre de Toxicovigilance et le centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sont installés dans de nouveaux locaux, neufs, plus vastes et mieux équipés, situés dans le Bâtiment A du 162 avenue Lacassagne, Lyon 3ème (adresse postale : 69424 Lyon cedex 03). La Toxicovigilance a un nouveau numéro de téléphone (04 72 11 94 03) ainsi que le secrétariat commun (04 72 11 94 11). En revanche, les trois autres structures conservent leur numéro actuel ainsi que le fax. Tous les personnels médicaux et pharmaceutiques ont un nouveau numéro direct. Bien qu'abandonnant l'hôpital Édouard Herriot pour permettre l'agrandissement du service d'accueil des urgences médicales, une des priorités du service reste et restera sa proximité vis-à-vis des professionnels de santé, car il n'est pas de bonne toxicologie médicale ou de pharmacovigilance sans liens étroits avec la clinique. Tout déménagement conduit à une réorganisation et à la mise en œuvre de nouveaux projets. Celui-ci ne faillira pas à la règle. Grâce à des locaux plus modernes et mieux équipés, les 4 centres qui constituent le service pourront renforcer les activités en cours et développer les actions exigées par l'évolution de leurs missions.

J. Descotes

## Question-Réponse : La Diphotérine®

### Question

Une entreprise métallurgique utilise de grandes quantités de bains alcalins à base de potasse et de soude concentrées pour le décapage des pièces. Malgré les équipements de protection individuelle, les projections accidentelles de liquide, sur la peau et/ou dans l'œil, ne sont pas rares. La direction est sollicitée pour l'achat d'une solution de décontamination, la Diphotérine®, présentée comme très supérieure au lavage à l'eau courante, active à la fois sur les acides et sur les bases. Qu'en est-il exactement ? Faut-il la préconiser dans nos protocoles de premiers secours en entreprise ?

### Réponse

La Diphotérine® est une solution de décontamination des brûlures chimiques commercialisée depuis près de 15 ans par le laboratoire Prévor. Il s'agit d'une solution hypertonique amphotère, qui serait capable de

"capturer et éliminer" les agents corrosifs, qu'ils soient acides, basiques ou oxydants... La molécule aurait ainsi plusieurs sites actifs, spécialisés pour chacune de ces fonctions ; malheureusement, sa formule est "secrète", ce qui ne facilite pas la compréhension de son mécanisme d'action... Bien qu'elle soit destinée à être appliquée sur des tissus humains lésés et qu'elle revendique une action antidotique, la Diphotérine® bénéficie d'un statut administratif de dispositif médical et non de médicament. Cette situation est regrettable : un dossier d'AMM imposerait au fabricant de démontrer l'efficacité de son produit, ainsi que son éventuelle supériorité sur le traitement de référence (le lavage à l'eau), par de véritables essais cliniques conformes aux exigences méthodologiques actuelles.

Sur l'œil du lapin, un lavage à la Diphotérine® dans les premières minutes suivant une brûlure par l'ammoniaque à 15 %

### Dans ce numéro :

Editorial	1
Question/Réponse	8
La Diphotérine®	12
Intégration des interactions médicamenteuses dans le DDDP	13
Antagonisme de l'antidote	14
Le syndrome de	15
Alcoolisme	16
Paralysie	17
Épilepsie et épilepsie	18
Exemple illustrant	19
l'importance potentielle de la	20
pharmacovigilance	21
Brefcarnage	22
Intoxication par les	23
champignons supérieurs	24

ramène le pH de la chambre antérieure à sa valeur normale plus rapidement qu'un lavage au sérum physiologique, suggérant l'intérêt du caractère hypertonique de la solution. S'il existe des arguments expérimentaux favorables, peu d'études cliniques ont été réalisées avec la Diphotérine®. Une étude rétrospective non randomisée, effectuée entre 1991 et 1993 dans une usine allemande d'aluminium, a tenté d'évaluer le résultat de différentes méthodes de lavage (eau, tampon phosphate et Diphotérine®) dans 45 cas de projections cutanées et oculaires de soude à des concentrations variant entre 4 et 60 %. Les insuffisances méthodologiques et statistiques de cette étude - non publiée - ne permettent pas de conclure à la supériorité du produit. Une autre étude observationnelle prospective portant sur 145 projections de substances chimiques extrêmement hétérogènes a été publiée en 1997 : quoi de commun en terme de causticité entre la soude, les xylènes ou un détergent de vaisselle ? Lorsqu'il s'agit d'acides ou de bases minérales fortes, la concentration - seul paramètre pertinent - n'est jamais connue. Quoi qu'il en soit, aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre les différents traitements utilisés : eau, solutés isotoniques et Diphotérine®. Les auteurs concluent en insistant sur la rapidité de mise en œuvre des premiers soins et la nécessaire formation des secouristes.

Une série de 375 projections d'acide sulfurique concentré, de soude, d'acide acrylique concentré et de divers acrylates survenues entre 1992 et 2000 dans une usine française du groupe Atofina a également été rapportée. Introduite en 1995, la Diphotérine® n'a été employée que dans 68 % des accidents. Son application rapide n'a pas empêché la survenue de brûlures ; cependant, le pourcentage de projections n'ayant entraîné "aucune suite" et aucun arrêt de travail apparaît plus important dans le groupe des salariés lavés avec la solution. En l'absence

d'évaluation de la gravité initiale, ce résultat peut n'être que le témoin de brûlures d'emblée moins graves, les formes les plus sévères et/ou plus étendues étant plus volontiers lavées à l'eau. Restent des "témoignages significatifs" ou des séries non comparatives de cas. Ainsi, une série de 24 accidents survenus entre 1994 et 1998 dans une usine métallurgique en Allemagne fait état de l'absence de lésion, de la nécessité de soins et d'arrêt de travail chez 22 travailleurs après décontamination par la Diphotérine® pour des projections impliquant surtout des acides minéraux sur la peau ou dans l'œil. Seuls deux accidents ont conduit chacun à la perte d'une journée de travail... Dans une usine du groupe Rhône-Poulenc à La Rochelle, l'introduction de la Diphotérine® en 1989 s'est traduite par une diminution de la gravité des brûlures caustiques et la disparition complète des arrêts de travail pour ce motif les deux années suivantes... Là encore, la gravité initiale des brûlures dans les deux groupes n'est pas indiquée.

Au total, la Diphotérine® présente peut-être des caractéristiques, notamment son osmolarité, intéressantes pour une solution de décontamination, mais une étude prospective, rigoureuse et indépendante, comparant ses performances avec un lavage à l'eau correctement effectué fait défaut. En l'état actuel, il est impossible de conseiller ce produit en première intention pour la prise en charge des brûlures chimiques en milieu de travail. Dans l'attente de nouvelles données, le lavage précoce - sur les lieux même de l'accident - à l'eau courante selon la "règle des 10/15" reste de mise : eau froide à 10-15°C, ruisselant à 10-15 cm de la brûlure pendant au moins 10-15 minutes "montre en main". Pour l'œil, l'instillation d'une goutte de Novésine® peut être nécessaire pour lever le blépharospasme ; l'éversion de la paupière supérieure est indispensable pour un rinçage efficace des culs de sac conjonctivaux supérieurs.

F. Testud

## Intoxications au paracétamol et taux de prothrombine

La toxicité aiguë du paracétamol est dominée par le risque de nécrose hépatique potentiellement mortelle. Cette toxicité est en relation avec la production de métabolites fortement réactifs dont la neutralisation, assurée par le glutathion, est dépassée au-delà d'une certaine dose (généralement supérieure à 175 mg/kg). La N-acétyl-cystéine (NAC), précurseur du glutathion, est un antidote efficace et ceci particulièrement si elle est administrée au cours des 10 heures suivant le surdosage. Cependant, l'intoxication au paracétamol pauci-symptomatique au cours des 24 premières heures est parfois prise en charge de façon retardée au moment de la cytolyse hépatique débutant entre la 12<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> heure pour atteindre son maximum entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour. Cette cytolyse peut évoluer vers l'insuffisance hépatique fulminante pouvant nécessiter une greffe hépatique. Au Royaume-Uni, le paracétamol est la cause la plus fréquente d'hospitalisation dans les unités de transplantation hépatique. Bien qu'isolément le taux de prothrombine (TP) n'ait qu'une faible valeur en terme de pronostic de survie au cours des intoxications au paracétamol, il est considéré comme un indicateur incontesté d'insuffisance hépato-cellulaire.

Le Centre Antipoison de Lyon a récemment collecté plusieurs observations faisant état d'une baisse du TP en l'absence de toute cytolyse marquée. Cette diminution du TP n'était accompagnée d'aucun signe biologique ou clinique d'insuffisance hépato-cellulaire. Le dosage sélectif des facteurs de la coagulation a confirmé la normalité du facteur V alors que le niveau des facteurs vitamine-K dépendants était altéré. Ces observations sont en faveur d'un possible effet anti-vitamine K des fortes doses de paracétamol. Cet effet a déjà été suspecté en 1999 par une étude australienne. Les auteurs de cette étude ont mis en évidence lors de surdosages en paracétamol sans cytolyse hépatique, une diminution du TP en relation avec une baisse d'activité du facteur VII vitamine-K dépendant alors que le dosage de sa fraction antigénique était normal. Cette action de type anti-vitamine K pourrait expliquer les quelques cas d'interaction rapportés chez des patients traités au long cours par anticoagulants oraux et ayant présenté une baisse de leur TP lors d'introduction de fortes doses de paracétamol. Le rôle de la NAC sur l'altération des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants a