

LES INTOXICATIONS

Selon le rapport annuel du Centre antipoison du Québec, l'organisme a traité en moyenne 48 870 cas par année de 2008 à 2019. Les appels proviennent du public à 66 % et des professionnels de la santé à 34 %. Parmi les patients soignés en centre hospitalier, 9 %, soit 4 398, ont présenté des effets modérés ou graves, et 42 sont décédés.

Selon une étude publiée dans *Clinical Toxicology* en 2020, qui a été menée auprès de médecins réanimant des patients intoxiqués, une surcharge cognitive compliquerait la prise en charge. Pour aider ces médecins, le centre antipoison a créé un aide-mémoire sur la réanimation toxicologique (<https://bit.ly/aide-memoire-rea-animation>) et ouvert une ligne téléphonique plus directe pour les professionnels de la santé (1-833-648-2849) de façon à prioriser les patients instables. Il a aussi rédigé un guide canadien sur les antidotes en toxicologie d'urgence qui peut être téléchargé gratuitement au <http://bit.ly/guide-antidote>. Enfin, il a enregistré une série de webinaires sur les bases de la toxicologie (<http://bit.ly/webinaires-centre-antipoison>). C'est dans cette lignée que s'inscrit le présent numéro du *Médecin du Québec* afin de diffuser les connaissances en toxicologie auprès des médecins susceptibles de prendre en charge des patients intoxiqués.

D^{re} Maude St-Onge
Directrice médicale
Centre antipoison du Québec



UN APPEL AU CENTRE ANTIPOISON

L'ÉVALUATION INITIALE DU RISQUE TOXICOLOGIQUE

Une dame de 52 ans arrive à l'urgence. Il y a environ une heure trente, elle aurait tenté de se suicider en ingérant une quantité inconnue de comprimés de lorazépam, de diphényldramine, d'amitriptyline et d'acétaminophène. Elle est éveillée et collabore aux soins. Après une évaluation médicale, vous décidez d'appeler le Centre antipoison du Québec pour obtenir une assistance pour la prise en charge. Êtes-vous prêts à répondre à l'ensemble des questions du personnel infirmier du centre antipoison ?

Guillaume Lacombe et Joannie Leblanc

1. EST-CE QUE L'ÉTAT HÉMODYNAMIQUE DU PATIENT EST STABLE ?

Si l'état hémodynamique du patient intoxiqué est instable ou que le patient est en arrêt cardiorespiratoire, l'infirmière vous dirigera vers « L'aide-mémoire guidant les 5 premières minutes de la réanimation toxicologique » (<https://bit.ly/aide-memoire-reanimation>). Cet algorithme repose sur les concepts de base des soins avancés en réanimation cardiovasculaire. Une version sous forme d'affiche pour votre salle de réanimation est offerte sur le site Internet du Centre antipoison du Québec. Vous pouvez la consulter en attendant que l'infirmière du centre vous propose une conférence téléphonique avec le toxicologue de garde.

2. QUELLE EST LA NATURE DE L'INTOXICATION ? DANS QUELLES CIRCONSTANCES EST-ELLE SURVENUE ?

La nature de l'intoxication renseigne le centre antipoison sur les substances en cause, leur voie d'administration et la dose présumée. Ces informations peuvent généralement être obtenues en questionnant le patient, les accompagnants ou le personnel préhospitalier^{1,2}. La liste de médicaments peut par ailleurs être trouvée dans le Dossier santé Québec (DSQ) du patient. Si ce dernier a ingéré des comprimés à libération retardée, il est important de le préciser au centre antipoison, car l'absorption gastro-intestinale des substances pourrait être prolongée et se répercuter sur la durée d'observation recommandée³. S'il s'agit d'un produit chimique non pharmacologique (comme un produit ménager ou industriel), il faudra tenter d'obtenir la fiche signalétique à l'aide du numéro d'homologation correspondant.

Les détails entourant les circonstances de l'événement peuvent aussi s'avérer utiles, notamment lorsqu'il n'y a que peu de renseignements sur la nature de l'intoxication. Par exemple, il peut être intéressant de savoir si la prise est volontaire ou non (pour évaluer la nécessité d'un bilan toxicologique étendu). Il est également pertinent de rechercher des signes d'injection, une odeur particulière (haleine fruitée, odeur d'essence, etc.), des traumatismes ou tout autre élément qui pourraient aider le centre antipoison à bien comprendre la situation.

Parfois, l'anamnèse est peu fiable, incomplète, absente ou les informations recueillies ne correspondent pas au tableau clinique du patient. Les données recueillies à l'examen clinique peuvent alors être classifiées en groupes de signes et de symptômes, appelés toxidromes^{1,3-5}. Les principaux toxidromes sont résumés dans le [tableau](#)^{3,4}.

3. QUEL EST LE DÉLAI DEPUIS L'INTOXICATION ?

Le délai depuis l'intoxication est important puisqu'il nous aide à déterminer s'il faut pratiquer une décontamination gastro-intestinale (généralement à l'aide du charbon de bois activé) dans les cas d'ingestion^{4,5}. Le charbon activé est un produit sur lequel adhèrent certaines substances, ce qui prévient leur absorption gastro-intestinale¹. Bien qu'il soit souvent difficile de prédire avec précision la cinétique des molécules en contexte d'intoxication, le délai depuis l'exposition permet de mieux estimer la toxicité potentielle et l'évolution clinique^{3,6}. De plus, il est important de vérifier s'il s'agit d'une prise unique, échelonnée ou répétée. Par exemple, dans le cas d'une intoxication par le lithium, la digoxine, l'aspirine ou le méthotrexate^{4,6}, la prise en charge sera différente s'il s'agit d'une intoxication aiguë ou chronique.

Le Dr Guillaume Lacombe, urgentologue, exerce à l'urgence du Centre hospitalier de Lanaudière. Il termine actuellement une formation complémentaire en toxicologie au Centre antipoison du Québec (CAPQ). M^{me} Joannie Leblanc, infirmière clinicienne et titulaire d'une maîtrise en sciences infirmières, pratique comme infirmière clinicienne au CAPQ.

TABLEAU

RÉSUMÉ DES TOXIDROMES CLASSIQUES^{3,4}

Paramètres cliniques	PA	FC	FR	T°	Pupilles	Péristaltisme	Diaphorèse	Tableau clinique sommaire
Anticholinergique (atropine, scopolamine)	~/↑	↑	Δ	↑	↑	↓	↓	Agitation, hallucinations visuelles (lilliputiennes), muqueuses sèches, érythème diffus, rétention urinaire
Cholinergique (organophosphorés, y compris le sarin et le malathion; les carbamates dont la physostigmine)	m: ↓	m: ↓	m: ↑	~	m: ↓	↑	m: ↑	Incontinence, vomissements, diarrhée, larmoiement, hypersalivation, bronchorrhée
	n: ↑	n: ↑	~	~	n: ↑		~	Fasciculations suivies d'une paralysie flasque, convulsions possibles
Sympathomimétique (éphédrine, pseudoéphédrine, cocaïne, amphétamines)	↑	↑	↑	↑	↑	~/↑	↑	Agitation, délirium, tremblements, convulsions
Sérotoninergique (amphétamines, lisdexamfétamine, cocaïne, ISRS, ISRN, fentanyl, ondansétron, millepertuis)	↑/↓	↑/↓	↑	↑	↑	↑	↑	Apparition rapide des symptômes, dysautonomie ↑ réflexes ostéotendineux, hypertonie, tremblements, clonus, akathisie, opsoclonie, bruxisme
Neuroleptique malin (antipsychotiques ou sevrage d'agonistes de la dopamine comme la lévodopa)	↑/↓	↑/↓	↑	↑	~	~/↓	↑	Apparition des symptômes sur quelques jours, dysautonomie, stupeur, mutisme, alerte aux stimulus, myoclonies, rigidité (roue dentée)
Sédatif hypnotique (éthanol, GHB, benzodiazépines)	↓	↓	↓	~/↓	Δ	↓	~	Dépression du SNC et respiratoire, confusion, somnolence, ataxie, ralentissement psychomoteur
Opioides (fentanyl, oxycodone, etc.)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	~	Ralentissement psychomoteur, somnolence, dépression respiratoire

Δ : variable selon le cas; ↑ : augmentation; ↓ : diminution; ~ : changement peu probable; m : effets muscariniques; n : effets nicotiniques; FC : fréquence cardiaque; FR : fréquence respiratoire; T : température corporelle; PA : pression artérielle

4. QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT ?

Le nom, la date de naissance et le genre du patient permettent à l'équipe du centre antipoison de vérifier si le patient possède déjà un dossier. Ces informations servent également à consulter le DSQ du patient afin d'obtenir ses

médicaments usuels et de suivre les résultats de laboratoire et d'imagerie.

Le poids et la taille sont des données utiles pour faire l'évaluation de la toxicité de plusieurs molécules et pour calculer la dose de plusieurs traitements^{3,4}. Lorsque ces valeurs ne sont pas connues, il est possible d'avoir recours à une esti-



mation. Il est cependant important de prendre une mesure dès que possible.

La connaissance des antécédents médicaux du patient est pertinente pour l'équipe du centre antipoison, qui pourra alors émettre des recommandations précises adaptées à la situation clinique. Par exemple, dans le cas d'une intoxication par l'acétaminophène, certains antécédents peuvent modifier la prise en charge (comme l'éthylisme chronique ou la malnutrition)⁴. Chez les femmes en âge de procréer, la recherche d'une grossesse est essentielle, car elle pourrait moduler le degré de dangerosité d'une situation et changer les recommandations de prise en charge.

Enfin, pour évaluer la toxicité de certaines substances, il est souvent important de savoir si le patient a déjà pris cette molécule par le passé. Cette information pourrait influencer la décision d'administrer un antidote et pourrait aussi entraîner un ajustement de la dose³. Par conséquent, la dose thérapeutique usuelle du patient devrait être mentionnée au centre antipoison, car la dose toxique pourrait alors varier⁴.

5. QUELS SONT L'ÉTAT DE CONSCIENCE ET L'APPARENCE GÉNÉRALE DU PATIENT ?

Il est capital d'évaluer s'il y a une altération de l'état de conscience en vérifiant l'ouverture des yeux, la réponse verbale et la réponse motrice, soit les éléments du score de Glasgow. Comme ce score a été validé chez les patients traumatisés, aucun seuil précis d'intubation n'a été établi chez le patient intoxiqué. Une évaluation médicale complète est donc nécessaire au préalable. Une personne agitée qui souffre d'hallucinations, de psychose ou dont l'état est différent de la normale est considérée comme ayant une altération de l'état de conscience³.

Ces informations font partie des éléments à prendre en compte avant de donner du charbon activé. En effet, son administration pourrait être contre-indiquée en cas d'altération de l'état de conscience si les voies respiratoires ne sont pas protégées (afin d'éviter des complications telles que l'aspiration bronchique)¹. Dans certains cas, l'intubation pourrait être recommandée dans le but de pratiquer une décontamination gastro-intestinale chez le patient. Ces décisions se prendront généralement de concert avec le toxicologue de garde.

Finalement, avant de réanimer ou d'intuber un patient inconscient, il est essentiel de corriger, le cas échéant, une hypoglycémie, qui peut ressembler à un état critique, mais qui est facilement réversible.

6. QUELS SONT LES SIGNES VITAUX DU PATIENT ?

Les signes vitaux complets doivent être mentionnés à l'infirmière du centre antipoison pour qu'elle ait un portrait clinique clair du patient. Ces éléments doivent inclure la pression

artérielle, la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, la fréquence respiratoire, la température et la glycémie³.

La température (la voie rectale est à privilégier) doit être mesurée initialement, puis contrôlée de manière sérieuse selon la substance en cause. Certaines substances peuvent occasionner de graves troubles de thermorégulation, associés à une morbidité considérable. Par exemple, certains antihistaminiques peuvent, en contexte d'intoxication, augmenter la température corporelle de manière importante¹. Par ailleurs, l'agitation que provoquent certaines molécules (cocaïne, MDMA, etc.) peut entraîner une hyperthermie grave nécessitant un refroidissement externe vigoureux. À l'inverse, une intoxication par des sédatifs-hypnotiques peut causer une hypothermie³. L'hypothermie peut aussi être la conséquence de facteurs environnementaux et donner des indices sur les circonstances de l'intoxication (patient trouvé sur un plancher froid, etc.).

Une mesure rapide de la glycémie capillaire est essentielle, car le résultat peut nous aiguiller vers le type d'intoxication. Par exemple, une hyperglycémie pourrait nous orienter vers la prise de bloqueurs des canaux calciques, tandis qu'une hypoglycémie pourrait indiquer la prise d'insuline ou d'insulino-sécréteurs⁴.

7. QUELLES SONT LES DÉCOUVERTES À L'EXAMEN PHYSIQUE ?

Un examen physique complet est nécessaire pour trouver un toxidrome spécifique. Par ailleurs, il aidera le médecin à déterminer si l'état clinique du patient intoxiqué concorde avec les effets attendus des substances possiblement responsables. Enfin, lorsqu'on ne connaît pas les molécules en cause, l'examen physique peut également permettre de circonscrire, de confirmer ou d'infirmer certaines hypothèses.

EXAMEN CARDIOVASCULAIRE

Plusieurs patients intoxiqués présenteront une anomalie de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. Les tableaux cliniques peuvent varier, allant du choc profond aux phénomènes de dysautonomie. Les mécanismes d'hypotension en toxicologie sont nombreux (hypovolémie, diminution de la contractilité cardiaque, vasodilatation, arythmies, etc.) et dépendent des molécules en cause^{3,5}. Une échographie cardiaque au chevet du patient peut parfois s'avérer utile afin d'évaluer la contractilité cardiaque et l'état volémique³.

À l'inverse, l'hypertension peut être occasionnée par des molécules ayant un effet sympathomimétique, comme les amphétamines, qui vont généralement aussi provoquer une tachycardie. À l'opposé, les opioïdes et les benzodiazépines auront plutôt tendance à causer une bradycardie^{3,4}.

Chez la majorité des patients intoxiqués par des médicaments, un électrocardiogramme (ECG) devrait être effectué.

Cet examen devient une véritable fenêtre sur le potentiel toxicodynamique des substances en cause et peut nous permettre de mieux cibler les interventions thérapeutiques⁷. Les principaux éléments à rechercher sont les troubles du rythme et les durées anormales des complexes (élargissement des complexes QRS ou de l'intervalle QTc). Par exemple, chez un patient ayant pris un antidépresseur indéterminé, la présence d'un complexe QRS élargi *de novo* et de signes de retard droit (présence d'une onde R proéminente en aVR ou d'un bloc de branche droit) devrait nous faire penser à des signes de blocage des canaux sodiques liés à la prise d'un antidépresseur tricyclique. Il sera alors plus facile de choisir le traitement approprié.

EXAMEN RESPIRATOIRE

La fréquence et la mécanique respiratoires peuvent aussi contribuer à l'évaluation du patient intoxiqué. Par exemple, une amplitude respiratoire diminuée et une fréquence respiratoire inférieure à 12 cycles par minute constituent les meilleurs indicateurs d'une intoxication par les opioïdes⁵. Inversement, lors d'une intoxication par les salicylates ou en présence d'une acidose métabolique, le patient pourrait présenter une tachypnée et une polypnée³. La saturation et le débit d'oxygène administré sont également des informations importantes à communiquer au centre antipoison. Parfois, l'administration d'oxygène pourrait être recommandée en l'absence d'hypoxémie (comme dans une intoxication par le monoxyde de carbone)^{3,4}. Dans certaines situations, une intubation endotrachéale pourrait être envisagée après une évaluation médicale complète. Cette décision complexe devra tenir compte des circonstances de l'intoxication, des antécédents et de l'état actuel du patient, de l'évolution possible, de la nécessité de transférer le patient ou de lui faire passer des examens d'imagerie et du degré d'aise du personnel soignant. En cas d'incertitude, une discussion avec le toxicologue de garde peut être demandée^{1,4,6}. Dans des cas très particuliers où le risque de décès est élevé, qu'on prévoit une détérioration rapide de l'état du patient et qu'on ne dispose d'aucun antidote, le toxicologue de garde pourrait recommander une intubation précoce et une décontamination à l'aide du charbon activé, même si l'ingestion date de plus d'une heure.

EXAMEN NEUROLOGIQUE CIBLÉ

Certaines molécules, en dose toxique, peuvent altérer le tonus musculaire, occasionner de l'agitation, des tremblements ou même des convulsions^{3,5}. La taille et la réactivité des pupilles devraient être notées³⁻⁵. En effet, certaines molécules ayant des propriétés anticholinergiques, comme la diphénhydramine, peuvent provoquer une mydriase importante³⁻⁵. À l'inverse, d'autres molécules à effets cholinergiques, comme le donépézil, peuvent engendrer un myosis³⁻⁵. Enfin, dans le cas d'une intoxication confirmée ou soupçonnée par le monoxyde de carbone, l'équipe traitante devra vérifier de

manière spécifique les épreuves cérébelleuses afin de mieux évaluer le risque toxicologique.

La présence d'un nouveau déficit neurologique focal chez un patient potentiellement intoxiqué devrait aiguiller le clinicien vers un autre diagnostic (comme un AVC) ou une possible complication liée à l'intoxication. Généralement, les états d'intoxication ne se présentent pas par des déficits focaux, mais davantage par une atteinte globale. Dans certaines situations, toutefois, une intoxication peut provoquer des troubles neurologiques focaux, comme chez un patient hypoglycémique après une surdose d'insuline ou chez celui qui subit la rupture d'un anévrisme cérébral dans un contexte de crise hypertensive causée par la cocaïne.

EXAMEN ABDOMINAL

Il est très important d'évaluer le péristaltisme en contexte d'intoxication, car certaines molécules peuvent le ralentir³⁻⁵. Un péristaltisme ralenti peut avoir un effet considérable sur la cinétique de la molécule et en prolonger les effets cliniques⁶. On peut aussi parfois observer la formation d'un bézoard, masse occasionnée par l'accumulation de comprimés^{3,8}. La formation de cette masse peut être favorisée par une anomalie anatomique (sténose, tumeur, etc.), des molécules à dissolution lente ou une agglomération de la matrice de certaines capsules gélatineuses^{3,8}. Il est important de mentionner au centre antipoison la présence de nausées, de vomissements ou de signes de brûlures orogastriques (qui pourraient signifier l'ingestion de substances corrosives). Le toucher vaginal et le toucher rectal (chez l'homme) sont également recommandés pour vérifier la présence de paquets chez les consommateurs de drogues. Enfin, il faut aussi chercher un globe vésical, généralement causé par des molécules anticholinergiques³⁻⁵.

EXAMEN DES TÉGUMENTS

Le clinicien devrait porter une attention particulière aux muqueuses du patient. Certaines caractéristiques, comme une sécheresse importante, peuvent orienter l'équipe traitante vers un toxidrome spécifique. La présence de lésions cutanées peut également donner des indices (ex. : injection de substances, signes de mutilation, traumatisme, etc.), tout comme un changement de coloration de la peau (ex. : méthémoglobinémie).

8. DES EXAMENS PARACLINIQUES ONT-ILS ÉTÉ EFFECTUÉS ? SI OUI, QUELS EN SONT LES RÉSULTATS ?

Le personnel du centre antipoison doit connaître la nature des examens déjà effectués pour être en mesure d'émettre des recommandations justes et complètes. Il n'existe pas de « bilan toxicologique de base ». Chaque test paraclinique demandé doit tenir compte de la situation clinique. Par exemple, chez un patient agité ou hyperthermique, l'infirmière du centre antipoison pourrait vous suggérer de doser la créatine kinase et le fibrinogène et de mesurer le RIN.

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Pour la majorité des patients intoxiqués présentant des signes d'instabilité hémodynamique, les concepts de base de soins avancés en réanimation cardiovasculaire s'appliquent. Consultez l'ABCDE toxicologique pour les interventions spécifiques.
- ▶ Le professionnel de la santé qui communique avec le centre antipoison devrait tenter d'obtenir le plus d'informations possible sur les antécédents du patient et sur son état clinique en utilisant tous les outils à sa disposition.
- ▶ Il est important de consigner les recommandations du centre antipoison au dossier et de les transférer adéquatement à l'ensemble de l'équipe soignante. Au besoin, recommuniquez avec le centre antipoison en cas de changement des antécédents ou de l'état clinique du patient.

Également, dans un contexte d'intoxication aiguë par l'acétaminophène, le résultat du dosage de l'acétaminophène et des transaminases ainsi que la mesure du RIN permettront de décider si l'administration de N-acétylcystéine est indiquée.

RETOUR SUR L'AMORCE

Votre appel au Centre antipoison du Québec s'est avéré fort utile! Grâce aux renseignements cliniques complets que vous lui avez fournis, l'infirmière a pu vous guider dans le traitement de votre patiente. Elle vous a notamment précisé les complications potentielles de son intoxication et la durée d'observation recommandée. Bon travail! //

Date de réception: le 13 mai 2020

Date d'acceptation: le 20 août 2020

Le Dr Guillaume Lacombe et M^{me} Joannie Leblanc n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mokhlesi B, Leiken, JB, Murray P et coll. Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003; 123 (2): 577-92.
2. Donroe JH, Tetrault JM. Recognizing and caring for the intoxicated patient in an outpatient clinic. *Med Clin North Am* 2017; 101 (3): 573-86.
3. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA et coll. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11^e éd. New York: McGraw-Hill Education; 2019. 2070 pages.
4. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL et coll. *Poisoning & drug overdose*. 7^e éd. New York: McGraw-Hill Education; 2007. 815 pages.
5. Gresham C, Wilbeck J. Toxicology in the emergency department: a review for the advanced practice nurse. *Adv Emerg Nurs J* 2012; 34(1): 43-54.
6. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman's*. 13^e éd. New York: McGraw Hill Medical; 2018. 1419 pages.
7. Yates C, Manini AF. Utility of the electrocardiogram in drug overdose and poisoning: theoretical considerations and clinical implications. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8 (2): 137-51.
8. Iwamura M, Okada H, Matsueda K et coll. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7 (4): 336-45.

PROGRAMME D'ASSURANCE GROUPE DE LA FMOQ



Des conseils prodigués avec soin, selon vos besoins

Profitez des avantages de l'assurance
groupe de la FMOQ :

- l'accès privilégié aux meilleures protections, négociées au meilleur prix
- l'accompagnement d'une équipe de professionnels dédiés aux membres de la FMOQ depuis plus de 30 ans
- un service de réclamations disponible en tout temps

 Lussier
Dale Parizeau
Cabinet de services financiers

1 877 807-3756
LussierDaleParizeau.ca/fmoq

LES ALCOOLS TOXIQUES

COMMENT SE SORTIR DU TROU

Tous les alcools peuvent être toxiques, même l'éthanol, puisque, pour paraphraser Paracelse, c'est la dose qui fait le poison.

Audrée Elliott

Le terme « alcool toxique » fait généralement référence aux alcools dont les métabolites peuvent entraîner une acidose métabolique et une atteinte des organes cibles. Puisque tous les alcools peuvent être toxiques, nous utiliserons « alcool toxique » pour parler de tous les alcools. Les alcools toxiques sont présents dans de nombreux produits d'usage fréquents. Du 1^{er} avril 2019 au 1^{er} avril 2020, le Centre antipoison du Québec a traité 286 cas d'intoxication par l'isopropanol, 192, par le méthanol et 95, par l'éthylène glycol.

Bien que certains conduisent à des signes et symptômes particuliers, leur ingestion provoque à divers degrés un état d'ébriété, c'est-à-dire de la dysarthrie, de la confusion, de la désorientation ou de la léthargie pouvant aller jusqu'au coma (tableau 1¹⁻⁴). Évidemment, l'intensité des signes et

symptômes dépend entre autres de la quantité ingérée et des maladies concomitantes du patient.

TROU OSMOLAIRE ET TROU ANIONIQUE : COMMENT LES INTERPRÉTER ?

Après l'ingestion, les alcools toxiques sont rapidement absorbés dans la circulation sanguine, contribuant ainsi à l'augmentation de l'osmolalité sérique et, par conséquent, à l'augmentation du trou osmolaire. La mesure de ce trou est indiquée pour faciliter le diagnostic différentiel et comme paramètre de suivi. Le calcul de l'osmolarité sérique s'effectue à l'aide de l'équation 1⁵. Le résultat de l'éthanolémie sérique, s'il est connu, doit être ajouté au calcul de l'osmolarité puisque l'éthanol accroît l'osmolalité sérique.

TABLEAU 1 | SOURCES D'ALCOOLS TOXIQUES ET SIGNES ET SYMPTÔMES LIÉS À LEUR MOLÉCULE MÈRE^{1-4*}

Alcools toxiques	Sources	Signes et symptômes
Diéthylène glycol	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Liquide à freins automobiles ▶ Produits industriels (utilisés comme solvants) 	État d'ébriété: ++++
Éthanol	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Boissons alcoolisées ▶ Désinfectants pour les mains 	État d'ébriété: ++
Éthylène glycol	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antigel pour radiateur ▶ Nettoyants multisurface 	État d'ébriété: de ++ à +++
Isopropanol	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alcool à friction ▶ Produits nettoyants tout usage 	État d'ébriété: +++ Irritation gastrique Gastrite hémorragique
Méthanol	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alcool frelaté ▶ Antigel pour conduite d'essence ▶ Combustible à fondue ▶ Liquide lave-vitre pour pare-brise 	État d'ébriété: +
Propylène glycol	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Solvant pharmaceutique ▶ Antigel « non toxique » : en remplacement de l'éthylène glycol 	État d'ébriété: de + à +++ (une ingestion importante est nécessaire pour causer une altération du SNC)

* Le terme molécule mère fait référence à l'alcool toxique sous sa forme initiale avant qu'il soit métabolisé.

M^{me} Audrée Elliott, pharmacienne, est spécialisée en toxicologie et travaille au Centre antipoison du Québec.

ÉQUATION 1 | CALCUL DE L'OSMOLARITÉ⁵

$$2[\text{NA}^+] + \text{glucose} + [\text{urée}] + [\text{éthanolémie} \times 1,2]$$

Le prélèvement sanguin des constituants de cette formule doit se faire en même temps que celui pour la mesure de l'osmolalité sérique.

ÉQUATION 2 | CALCUL DU TROU OSMOLAIRE⁵

$$\text{Trou osmolaire} = \text{osmolalité mesurée} - \text{osmolarité calculée}$$

Le trou osmolaire est la différence entre l'osmolalité mesurée et l'osmolarité calculée du patient (équation 2⁵). Un trou osmolaire supérieur à 20 mOsm/l est très évocateur d'une ingestion récente d'alcools toxiques⁶.

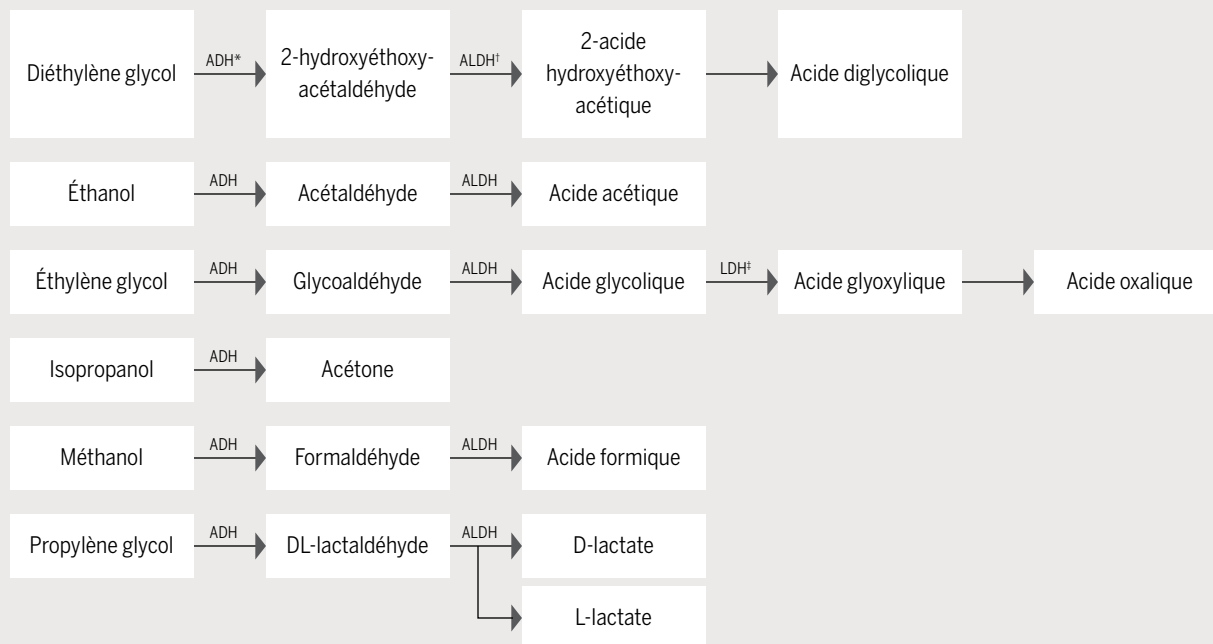
Une fois dans la circulation sanguine, les alcools toxiques sont métabolisés par le foie dans diverses réactions enzymatiques oxydatives (figure 1²). L'alcool déshydrogénase (ADH) constitue la première enzyme participant au métabolisme de tous les alcools. Son action représente donc une étape clé, ciblée par les traitements antidotiques. Le tableau II^{1-3,7} énumère les différents métabolites formés, leur profil de toxicité ainsi que leurs répercussions sur l'équilibre acidobasique et sur le trou anionique^{1-3,7}.

Selon la loi de l'électroneutralité, la somme des charges positives (cations) devrait être égale à celle des charges négatives (anions) dans les fluides corporels. À des fins de simplification, le calcul du trou anionique, soit la soustraction des anions aux cations, s'effectue à partir des particules chargées les plus abondantes dans le plasma (équation 3⁵). La valeur considérée comme normale pour l'intervalle du trou anionique peut varier d'un laboratoire à l'autre selon la méthode de mesure utilisée. Il est important de connaître les valeurs de référence de son laboratoire. L'intervalle de 3 mmol/l à 12 mmol/l est fréquemment cité dans la littérature⁸.

Le mécanisme derrière l'acidose métabolique à trou anionique augmenté causée par le méthanol, l'éthylène glycol et le diéthylène glycol est par la formation d'acides organiques. Les acides formés libèrent des protons H⁺ tamponnés par les bicarbonates. La diminution des bicarbonates ainsi engendrée explique l'augmentation du trou anionique⁷. L'acidose métabolique est définie par une concentration de bicarbonates inférieure à 22 mmol/l⁸. Il est important de regarder la gazométrie au complet, et non seulement le pH. Par ailleurs, il ne faut pas confondre acidémie et acidose.

La figure 2^{2,6,7} illustre l'évolution des paramètres cliniques, soit le trou osmolaire et le trou anionique, dans le temps après une ingestion importante de méthanol ou d'éthylène glycol si aucun antidote n'est administré rapidement. On y voit qu'une valeur normale de trou osmolaire peut refléter une ingestion lointaine

FIGURE 1 | MÉTABOLISME DES ALCOOLS TOXIQUES²



*ADH : alcool déshydrogénase ; †ALDH : aldéhyde déshydrogénase ; ‡LDH : lactate déshydrogénase

TABLEAU II ALCOOLS TOXIQUES : MÉTABOLITES ET TOXICITÉ ^{1,3,7}		
Alcools toxiques	Métabolites	Signes et symptômes liés au métabolite
Diéthylène glycol	Acide 2-hydroxyéthoxy-acétique Acide diglycolique	Acidose : oui Trou anionique : ↑ Toxicité rénale et neurologique
Éthanol	Acide acétique	Acidose : non Trou anionique : ↔ Toxicité : négligeable en cas d'intoxication aiguë
Éthylène glycol	Acide glycolique Acide glyoxylique Acide oxalique	Acidose : oui Trou anionique : ↑ Toxicité rénale et neurologique
Isopropanol	Acétone	Acidose : non Trou anionique : ↔ Toxicité : dépression du SNC et hypotension
Méthanol	Acide formique	Acidose : oui Trou anionique : ↑ Toxicité oculaire et neurologique
Propylène glycol	D-lactate L-lactate	Acidose : oui, si la quantité est importante, principalement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et chez les jeunes enfants. Trou anionique : ↑ si la quantité est importante Toxicité négligeable en cas d'intoxication aiguë

↑ : augmenté; ↔ : normal

alors qu'une valeur normale du trou anionique indique plutôt une ingestion récente. À noter que leur métabolisme peut être retardé jusqu'à 72 heures en cas de co-ingestion d'éthanol à des concentrations sanguines suffisantes (22 mmol/l) pour saturer l'enzyme alcool déshydrogénase⁹.

QUELS SONT LES EFFETS TOXIQUES ?

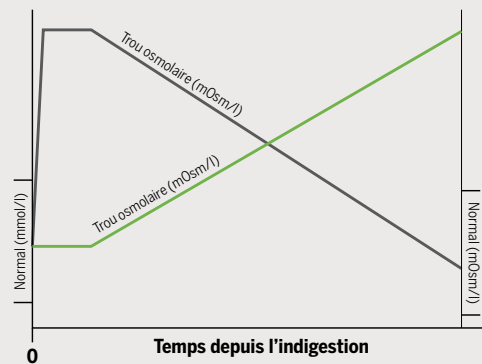
Chez de 29 % à 72 % des patients, la toxicité oculaire de l'acide formique (métabolite du méthanol) se manifeste par des défaillances visuelles allant de la vision brouillée à la photophobie, voire jusqu'à la cécité en l'absence de traitement. Le mécanisme de toxicité n'est pas complètement élucidé, mais une atrophie du nerf optique ainsi qu'une atteinte de la rétine en découleraient⁷. Les signes et symp-

ÉQUATION 3 | CALCUL DU TROU ANIONIQUE⁵

$$\text{Na}^+ - [\text{Cl} + \text{HCO}_3] = \text{trou anionique}$$

* Le prélèvement sanguin des constituants de cette formule doit se faire en même temps.

FIGURE 2 | ÉVOLUTION DU TROU OSMOLAIRE ET DU TROU ANIONIQUE EN FONCTION DU TEMPS^{2,6,7}



tômes oculaires ainsi que ceux liés à l'acidose surviennent généralement dans les douze à vingt-quatre heures suivant l'ingestion¹⁰. Le méthanol peut également engendrer une toxicité neurologique sous forme de parkinsonisme^{7,10}.

Une toxicité rénale aiguë constitue un des dommages principaux causés par les métabolites toxiques de l'éthylène glycol et du diéthylène glycol. Pour l'éthylène glycol, le mécanisme est bien décrit et consiste en la formation de cristaux d'oxalate de calcium par complexation de l'acide oxalique avec le calcium. Ces cristaux précipitent dans les tubules rénaux, les poumons et le cœur, entraînant des dommages possiblement irréversibles^{2,7}. Une hypocalcémie importante découlant de ce phénomène peut se produire⁷. Les manifestations cliniques commencent généralement dans les six à douze heures après l'ingestion¹⁰. Les complications neurologiques se produisent plus tardivement (de cinq à dix jours après l'ingestion) et progressent de la léthargie à la paralysie faciale et aux neuropathies, voire au coma et à la mort^{10,11}. L'atteinte neurologique provoquée par le diéthylène glycol ressemble à celle de l'éthylène glycol¹.

Au sujet des autres alcools toxiques, il est pertinent de retenir que l'isopropanol ne cause pas d'acidose métabolique. Le propylène glycol par contre peut occasionner une acidose métabolique à trou anionique augmenté par élévation des lactates (les D- et L-lactates), principalement lors d'usage intraveineux prolongé de fortes doses de médicaments en

FIGURE 3

ACROSTICHES D'UN TROU OSMOLAIRE ET EXAMENS PARACLINIQUES POSSIBLES^{5,6,9}

Trou osmolaire augmenté

- C** cétones (ex. : acidocétose alcoolique et diabétique)
- L** lipides (ex. : hypertriglycéridémie familiale)
- A** alcools (ex. : alcools toxiques)
- P** protéines (ex. : hypergammaglobinémie ou paraprotéïnémie)
- S** sucres (ex. : administration de mannitol par voie intraveineuse)

Les causes autres que les alcools toxiques occasionnent généralement un trou osmolaire inférieur à 15 mOsm/l⁹.

contenant. L'ingestion est rarement toxique chez les patients adultes ayant une fonction rénale normale^{2,7}.

ET LES ANALYSES SANGUINES ?

Outre la connaissance des événements liés à l'exposition, les analyses sanguines à prescrire facilitent l'évaluation du risque, l'estimation de la phase de toxicité ainsi que la décision d'instaurer ou de poursuivre les traitements. À noter que selon la méthode de mesure utilisée, les lactates peuvent être faussement élevés en cas d'intoxication par l'éthylène glycol, le glycolate (anion de l'acide glycolique) étant confondu avec le lactate⁷.

Les molécules mesurées lors du dosage d'alcools toxiques sont l'éthylène glycol, le méthanol, l'isopropanol et l'éthanol. Le diéthylène glycol et le propylène glycol ne sont pas dosables dans un délai permettant une prise en charge d'urgence. Dans la majorité des hôpitaux, l'échantillon sanguin doit être envoyé dans un centre d'analyse externe. Le centre antipoison vous guidera dans la marche à suivre lors de votre appel initial. Étant donné le temps nécessaire pour l'obtenir, le résultat sert davantage à confirmer le diagnostic et à déterminer la suite de la prise en charge.

La fréquence suggérée des analyses de suivi peut varier d'un patient à l'autre selon la gravité du cas et l'accessibilité aux laboratoires spécialisés. En général, elles doivent se faire au moins toutes les quatre heures.

QUELS SONT LES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU TROU OSMOLAIRE AUGMENTÉ ET DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE À TROU ANIONIQUE AUGMENTÉ ?

Il est important d'effectuer le diagnostic différentiel du trou osmolaire augmenté et de l'acidose métabolique à trou anionique augmenté, surtout quand l'histoire est floue ou impossible. La figure 3^{5,6,9} et la figure 4^{5,9,12,13} illustrent les

FIGURE 4

ACROSTICHES D'UN TROU ANIONIQUE AUGMENTÉ ET EXAMENS PARACLINIQUES POSSIBLES^{5,9,12,13}

Trou anionique augmenté

- C** cétones (dosage des cétones et des bêta-hydroxybutyrates, au besoin)
- U** urée (dosage de l'urée)
- L** lactates (dosage des lactates ; le dosage des D-lactates est rarement requis)
 - Faux lactates (ex. : éthylène glycol)
 - Augmentation de production
 - A : type A par hypoperfusion (évaluable avec le tableau clinique)
 - B : type B par interruption (ex. : CO, cyanure, H₂S, metformine, bêta₂-agonistes) ou découplage (ex. : salicylates, dinitrophénol) de la phosphorylation oxydative ; causes non toxicologiques ; déficit en thiamine, certains cancers ou certaines maladies mitochondriales
 - C : convulsions (ex. : isoniazide, bupropion, etc.)
 - D : D-lactates (dosage rarement requis, sauf en cas de présomption de surdose de propylène glycol chez un patient atteint d'insuffisance rénale)
 - Diminution de l'élimination (ex. : insuffisance hépatique)
- T** toxines
 - S : salicylates (dosage des salicylates)
 - A : acétaminophène (dosage de la 5-oxoproline, rarement requis)
 - T : toluène en intoxication aiguë (dosage de l'acide hypurique et de l'anion hypurate impossible)
 - A : alcools (pour le dosage, consultez la section Analyses sanguines ci-contre)
 - I : iron (dosage du fer)
 - N : NSAID (AINS : dosage non requis)

diverses causes pouvant entraîner une augmentation du trou osmolaire et du trou anionique ainsi que les examens paracliniques pouvant aider le clinicien à faire son diagnostic^{5,9,12,13}.

QUELLES SONT LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES ?

Un délai à émettre un diagnostic et à entreprendre le traitement peut être associé à une issue défavorable. Il est donc primordial d'agir rapidement.

Les objectifs du traitement sont de bloquer le métabolisme et de favoriser l'élimination. Les antidotes existants qui bloquent le métabolisme des alcools toxiques sont l'éthanol et le fomépizole. Les traitements qui favorisent l'élimination vers des voies métaboliques moins toxiques sont l'acide folique, la thiamine et la pyridoxine. Quant à l'hémodialyse, elle aide à

TABLEAU III | INDICATIONS DE TRAITEMENT D'UN INHIBITEUR DE L'ADH ET DE L'HÉMODIALYSE^{15,16}

Méthanol	Éthylène glycol
Critères d'instauration d'un inhibiteur de l'ADH*	
Concentration plasmatique \geq 6 mmol/l	Concentration plasmatique \geq 3 mmol/l
Circonstances évoquant une intoxication en attendant le dosage <ul style="list-style-type: none"> ▶ Acidose métabolique avec trou osmolaire $>$ 10 inexpliqué ▶ Anamnèse et symptômes compatibles 	Circonstances évoquant une intoxication en attendant le dosage <ul style="list-style-type: none"> ▶ Acidose métabolique avec trou osmolaire $>$ 10 inexpliqué ▶ Anamnèse et symptômes compatibles
Critères d'instauration de l'hémodialyse	
<ol style="list-style-type: none"> Intoxication grave par le méthanol <ul style="list-style-type: none"> ▶ Coma ▶ Convulsions ▶ Déficit visuel nouveau ▶ Acidose métabolique : <ul style="list-style-type: none"> • pH \leq 7,15 • Acidose métabolique persistante malgré le traitement de soutien et un antidote adéquat • Trou anionique $>$ 24 mmol/l Concentration sanguine de méthanol <ul style="list-style-type: none"> ▶ $>$ 21,8 mmol/l malgré le traitement par le fomépizole ▶ $>$ 18,7 mmol/l malgré le traitement par l'éthanol ▶ $>$ 15,6 mmol/l sans aucun traitement antidotique ▶ Si la concentration n'est pas disponible, le trou osmolaire est une information pertinente Dans le contexte d'une insuffisance rénale 	Les critères sont en cours de développement et seront publiés sur le site d'EXTRIP en 2021.
ADH : alcool déshydrogénase	

éliminer plus rapidement l'alcool et ses métabolites toxiques. La décontamination gastro-intestinale n'est pas indiquée, car les alcools toxiques sont rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal et faiblement adsorbés par le charbon de bois activé. Cependant, lors d'une ingestion récente d'une quantité significative, un tube nasogastrique peut être inséré pour aspirer le maximum de liquide de l'estomac.

Le fomépizole et l'éthanol sont des inhibiteurs compétitifs de l'ADH. Leur affinité pour l'ADH est nettement supérieure à celle des alcools toxiques¹⁰. Dès lors, ils gagnent la compétition pour la liaison à l'ADH et bloquent le métabolisme des alcools toxiques. Le fomépizole, malgré son coût élevé, est l'agent de choix principalement en raison de son innocuité et de sa simplicité d'utilisation. En effet, il s'administre par voie intraveineuse toutes les douze heures, ne nécessite pas de surveillance particulière et est bien toléré. L'éthanol en contrepartie exige un suivi étroit des concentrations sanguines, car il peut engendrer une dépression ou une excitation du SNC et parfois des hypoglycémies. Selon une étude rétrospective comparant l'innocuité de

l'éthanol à celle du fomépizole, le nombre de patients à traiter pour obtenir un effet indésirable (*number needed to harm* ou NNH) était de deux seulement pour l'éthanol¹⁴. Le fomépizole induit son propre métabolisme après 48 heures d'utilisation et est dialysable. Les doses doivent donc être ajustées en conséquence. Le lecteur est invité à consulter le site Internet du *Guide canadien des antidotes en toxicologie d'urgence* pour l'ajustement posologique du fomépizole au <https://www.ciuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/antidotes>¹⁵.

Les traitements complémentaires (*adjuvants*) sont peu coûteux et bien tolérés. C'est pourquoi ils sont recommandés. Pour l'intoxication par le méthanol, l'acide folique facilite la conversion de l'acide formique en CO₂ et en H₂O. Pour l'intoxication par l'éthylène glycol, la thiamine et la pyridoxine favorisent la métabolisation de l'acide glycolique en composés non toxiques².

Le méthanol et l'éthylène glycol ainsi que leurs métabolites sont épurés du sang par hémodialyse, car ils ont un faible poids moléculaire et sont hydrosolubles^{7,16}. L'hémodialyse

est une option intéressante, car elle favorise l'élimination en plus de corriger l'acidose. Cependant, une redistribution des alcools toxiques dans le sang peut se produire de quatre à six heures après l'arrêt de l'hémodialyse. Il est donc important de faire un dosage à ce moment pour savoir s'il faut répéter l'hémodialyse².

Les critères pour l'administration d'un inhibiteur de l'ADH selon le *Guide canadien des antidotes en toxicologie d'urgence* et de l'hémodialyse selon le groupe de travail Extra Corporeal Treatments in Poisoning Workgroup (EXTRIP) sont décrits dans le *tableau III*^{15,16}.

Les critères pour entreprendre une dialyse en cas d'intoxication par l'éthylène glycol sont la présence d'un seul ou de plusieurs des facteurs suivants : une concentration supérieure à 8 mmol/l, une acidose métabolique grave et une insuffisance rénale^{2,17}.

Il est fortement conseillé de prendre contact rapidement avec le service de néphrologie d'un centre offrant l'hémodialyse pour ce genre d'intoxication.

Chez les patients présentant une intoxication par le méthanol avec acidose métabolique réfractaire au traitement sans possibilité d'hémodialyse, l'administration de bicarbonates pourrait être envisagée et serait associée à une amélioration de l'acuité visuelle¹⁶.

Concernant une intoxication par le diéthylène glycol, le fomépizole, bien qu'il ne soit pas approuvé pour cette indication, s'est avéré efficace seul ou en association avec l'hémodialyse². Il ne devrait toutefois pas être employé dans les cas d'intoxication par l'isopropanol, car il en ralentit la conversion en son métabolite non toxique. L'hémodialyse est très rarement utile lors d'une intoxication par l'isopropanol, sauf si les concentrations laissent croire à la nécessité de prolonger la ventilation mécanique ou s'il y a présence d'hypotension importante².

CONCLUSION

La compréhension du métabolisme, des manifestations toxiques et de l'évolution des paramètres cliniques permet au clinicien de traiter un patient potentiellement intoxiqué par des alcools toxiques de manière efficace, rapide et éclairée.

Date de réception : le 18 juin 2020

Date d'acceptation : le 25 août 2020

M^{me} Aurélie Elliott n'a signalé aucun conflit d'intérêts.

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Le trou osmolaire est la différence entre l'osmolalité mesurée et l'osmolarité calculée du patient. Un trou osmolaire supérieur à 20 mOsm/l est très évocateur d'une ingestion récente d'alcools toxiques.
- ▶ Les analyses à prescrire sont le dosage des alcools toxiques ainsi que les éléments nécessaires au calcul du trou osmolaire et du trou anionique, soit une gazométrie sanguine (artérielle, capillaire ou veineuse), le dosage des ions et de l'azote uréique, la glycémie, la mesure de l'osmolalité et l'éthanolémie. Le dosage des lactates, de la créatinine et du calcium peuvent également être recommandés.
- ▶ Dans la majorité des cas, la décision d'entreprendre un traitement sera prise en fonction des événements décrits par le patient et du tableau clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schier JG. Special considerations, diethylene glycol. Dans : Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 10^e éd. New York : McGraw-Hill; 2015. p. 1358-63.
2. Kraut JA, Mullins ME. Toxic alcohols. *N Engl J Med* 2018; 378 : 270-80.
3. Williams RH, Erickson T. Evaluating toxic alcohol poisoning in the emergency setting. *Laboratory Medicine* 1998; 29 (2) : 102-8.
4. Gilbert M, Finberg L. Propylene glycol: a potentially toxic vehicle in liquid dosage form. *J Pediatr* 1970; 77 (5) : 877-8.
5. Charney A, Hoffman RS. Fluid, electrolyte, and acid-base principles. Dans : Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 10^e éd. New York : McGraw-Hill; 2015. p. 248-52.
6. Gallagher N, Edwards FJ. The diagnosis and management of toxic alcohol poisoning in the emergency department: a review article. *Adv J Emerg Med* 2019; 3 (3) : e28.
7. Wiener SW. Toxic alcohols. Dans : Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 10^e éd. New York : McGraw-Hill; 2015. p. 1346-57.
8. Berend K, de Vries AP, Gans OB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med* 2014; 371 (15) : 1434-45.
9. Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58 (3) : 480-4.
10. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81 (3) : 505-15.
11. Schep LJ, Slaughter RJ, Temple W et coll. Diethylene glycol poisoning. *Clinical toxicology* 2009; 47 (6) : 525-35.
12. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014; 371 (24) : 2309-19.
13. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6 (5) : 274-85.
14. Lepik KJ, Levay AR, Sobolev BG et coll. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. *Ann Emerg Med* 2009; 53 (4) : 439-50.
15. Bailey B, Blais R, Dubé PA et coll. *Fomépipzole*. Dans : Bailey B, Blais R, Dubé PA et coll. *Centre canadien des antidotes en toxicologie d'urgence*. Québec : Centre antipoison du Québec; 2017.
16. Roberts DM, Yates C, Megarbane B et coll. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015; 43 (2) : 461-72.
17. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K et coll. American Academy of Clinical Toxicology Practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37 (5) : 537-60.

LES INTOXICATIONS PAR LES ANTIDÉPRESSEURS TOUT SAUF ENNUYANTES !

Selon les statistiques du Centre antipoison du Québec (CAPQ)¹, les antidépresseurs ont représenté, de 2012 à 2018, la deuxième cause d'intoxication par les médicaments, tout juste après les analgésiques. Les médecins traitants font face à un réel défi : traiter adéquatement la santé mentale de leurs patients, sans donner accès à des molécules qui peuvent entraîner une grande toxicité et peuvent donc constituer un moyen de se suicider.

Monique Dorval et Maude St-Onge

Et ce phénomène n'est pas exclusif au Québec. Aux États-Unis, les antidépresseurs arrivent au troisième rang des médicaments associés à des suicides après les barbituriques². Par conséquent, les risques toxicologiques de cette classe de molécule méritent d'être explorés.

CAS N° 1

M^{me} Pion, 32 ans, souffre d'un trouble obsessionnel compulsif grave traité par cinq comprimés de clomipramine (50 mg/j), un comprimé de bupropion SR (150 mg/j) et de la rispéridone (un comprimé de 0,25 mg le matin et trois le soir). Vers 14 heures, selon des témoins, elle aurait eu une crise convulsive tonico-clonique au travail. La veille, elle aurait pris par erreur cinq comprimés de bupropion au lieu de clomipramine.

COMMENT DIFFÉRENCIER LES TABLEAUX CLINIQUES ASSOCIÉS AUX ANTIDÉPRESSEURS LES PLUS COMMUNS ?

Les surdoses sont principalement associées à quatre types d'antidépresseurs : les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine (ex. : bupropion), les antidépresseurs tricycliques (ex. : amitriptyline), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ex. : citalopram) et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de

la noradrénaline (ex. : venlafaxine). Les inhibiteurs du recaptage et agonistes partiels de la sérotonine (ex. : vortioxétine), les antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (ex. : mirtazapine) de même que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (ex. : phénelzine) ne seront pas abordés dans le présent article.

INHIBITEURS DU RECAPTAGE DE LA NORADRÉNALINE ET DE LA DOPAMINE

En cas de surdose, dès la dose thérapeutique maximale dépassée, les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine comme le bupropion sont associés à un risque accru de toxicité neurologique et cardiaque³. Des convulsions ont été observées chez de 11% à 31,6% des patients, selon les études, dont des convulsions répétées ou même retardées jusqu'à 24 heures après l'ingestion. Bien que la tachycardie sinusale soit le signe cardiovasculaire le plus fréquent, plusieurs patients présentent un élargissement du complexe QRS, un allongement de l'intervalle QTc ou des troubles du rythme cardiaque. L'élargissement du complexe QRS serait attribuable à une inhibition de la conduction entre les cellules myocardiques, et non à un blocage des canaux sodiques, ce qui expliquerait l'échec fréquent des bolus de bicarbonate de sodium. Quant à l'allongement de l'intervalle QTc, son effet clinique demeure à confirmer puisqu'aucun cas de torsade de pointes n'a encore été signalé. Compte tenu du risque de toxicité importante pouvant même être retardé, la décontamination gastro-intestinale par le charbon activé est recommandée chez les patients sans symptômes se présentant moins de 60 minutes après l'ingestion. Ces patients devront rester en observation au moins 24 heures et recevoir des benzodiazépines

M^{me} Monique Dorval, infirmière clinicienne, travaille au Centre antipoison du Québec. Elle a obtenu un certificat de spécialiste en toxicologie aux États-Unis. La D^{re} Maude St-Onge, urgentologue et intensiviste au CHU de Québec, y est aussi clinicienne chercheuse. Elle s'est spécialisée en pharmacologie clinique et en toxicologie. Elle est directrice médicale du Centre antipoison du Québec.

TABLEAU I | EFFETS CLINIQUES OBSERVÉS AVEC LES INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE⁶

ISRS classiques	Convulsions	↑ QRS	↑ Qt	Hypoglycémies	Inhibition du recaptage de la dopamine	SNC	Blocage des récepteurs alpha-1 périphériques	S/S*
Citalopram	+++	0/+	+++	+	0	↓	0	++++
Escitalopram	+++	0/+	+++	+	0	↓	0	++++
Fluoxétine	+	0/+	0	+	0	↓	0	++++
Fluvoxamine	+	0/+	0	+	0	↓	0	++++
Paroxétine	+	0/+	0	+	+	↓	0	++++
Sertraline	+	0/+	0	+	+	↓	+	++++

S/S: syndrome sérotoninergique

ou des barbituriques contre les convulsions en cas d'échec⁴. Une intubation endotrachéale en vue d'une décontamination gastro-intestinale pourrait également être considérée, tant pour le bupropion que pour les autres antidépresseurs dans les cas où le risque de toxicité importante est élevé. En cas de choc ou d'arrêt cardiaque, il est recommandé de contacter le Centre antipoison du Québec qui jugera avec vous de la pertinence de certaines interventions spécifiques, comme l'émulsion lipidique ou la circulation extra-corporelle (<https://bit.ly/aide-memoire-reanimation>).

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES

Bien que la toxicité mentionnée lors des gestes volontaires semble moindre qu'avec le bupropion⁵, les antidépresseurs tricycliques comportent un grand potentiel de toxicité selon huit mécanismes⁶. En plus de leur effet antagoniste sur les récepteurs GABA-A responsables des convulsions (1), leur capacité à bloquer les canaux sodiques exacerbe ce risque, tout en entraînant l'allongement de l'onde QRS à l'ECG, puis des dysrythmies à complexe QRS large (2). Le blocage des canaux potassiques en cause dans ces surdoses prolonge non seulement l'intervalle QTc, mais entraîne aussi un risque de torsades de pointes (3). L'effet antihistaminique de ces molécules provoque par ailleurs une sédation qui peut évoluer vers un coma (4). Les effets antimuscariniques se manifestent par une mydriase, une tachycardie, une rétention urinaire et un ralentissement du péristaltisme pouvant évoluer vers un iléus. On peut aussi observer un délire, des rougeurs sur le visage et le tronc, une hyperthermie et des hallucinations visuelles lilliputiennes (5). Bien que le blocage du recaptage de la noradrénaline explique parfois un tableau initial comportant une légère hypertension et une tachycardie (6), le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques se manifeste rapidement, causant une baisse de la pression artérielle (7). Enfin, leur capacité à inhiber le recaptage de la sérotonine (8) favorise l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, comme le font les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la

sérotonine et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline.

INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ont tous la propriété d'augmenter les concentrations de sérotonine intrasynaptique en bloquant spécifiquement le transporteur de cette monoamine. L'excès de ce neurotransmetteur cause principalement les effets cliniques suivants: nausées, vomissements, tremblements, dépression du SNC et tachycardie. Cependant, la toxicité peut progresser vers un syndrome sérotoninergique accompagné parfois de toxicité cardiaque ou d'hypoglycémie. Le mécanisme expliquant les hypoglycémies reste encore à élucider, mais l'hypothèse est que la sérotonine contribuerait à l'augmentation de la libération d'insuline par le pancréas. Ainsi, en cas d'hypoglycémies réfractaires, l'octréotide (www.ciuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/antidotes), aussi administrée pour les surdoses de sulfonyles, semble efficace⁷ (tableau I⁶).

LES INHIBITEURS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE

En cas de surdose, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, comme la venlafaxine, la desvenlafaxine et la duloxétine, vont provoquer des signes et symptômes semblables à ceux des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Cependant, l'incidence de l'hypotension est plus élevée, car ils bloquent les récepteurs alpha-adrénergiques périphériques et les canaux sodiques, en plus de causer un élargissement du complexe QRS. Ces molécules sont également susceptibles de provoquer un syndrome sérotoninergique, mais moins que les inhibiteurs du recaptage et agonistes partiels de la sérotonine, comme la vortioxétine. Bien que nous ayons encore peu de recul avec cette dernière catégorie de molécules, des cas de toxicité importante accompagnée d'un syndrome séroto-



TABLEAU II

EFFETS CLINIQUES OBSERVÉS AVEC LES INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE⁶

ISRN	Convulsions	↑ QRS	↑ Qt	Hypoglycémies	Inhibition du recaptage de la dopamine	SNC	Blocage des récepteurs alpha-1 périphériques	S/S*
Desvenlafaxine	+++	+++	+	+	0	↓	++	++++
Duloxétine	++++	?	?	+	0	↓	++	++++
Venlafaxine	+++	+++	+	+	0	↓	++	++++

S/S: syndrome sérotoninergique

ninergique et de convulsions ont été observés même chez des enfants ayant accidentellement ingéré un seul comprimé⁹ (tableau II⁶).

CAS N° 2

M. Déziel, 25 ans, souffre d'alcoolisme et de problèmes de santé mentale. Il prend du lorazépam, du lithium, du citalopram, de la désipramine et de la quétiapine. Il est amené à l'urgence après avoir été trouvé inconscient à côté d'une bouteille vide de désipramine. Malgré une altération marquée de son état de conscience sans toxidrome spécifique, ses signes vitaux sont normaux. Cependant, la largeur du complexe QRS est de 146 ms et la longueur de l'intervalle QTc, de 586 ms. Le bilan toxicologique initial de M. Déziel est normal, notamment sa lithémie qui se situe dans les concentrations thérapeutiques.

COMMENT TRAITER LE BLOCAGE DES CANAUX SODIQUES ET POTASSIQUES ?

Le blocage des canaux sodiques peut être observé dans la majorité des intoxications par les antidépresseurs décrits précédemment, à l'exception du bupropion. Il constitue un retard de la phase O (entrée de sodium) du potentiel d'action myocardique⁹, qui se manifeste par un changement d'axe vers la droite causant une onde R proéminente en aVR, parfois accompagnée d'un élargissement du complexe QRS (voir des exemples au <http://bit.ly/retard-droit>). Par conséquent, chez un patient en tachyarythmie, le blocage des canaux sodiques donne une allure de tachycardie ventriculaire⁹.

L'administration de 1 mmol/kg à 2 mmol/kg de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse, augmente les concentrations extracellulaires de sodium, ce qui permet d'accélérer la phase O du potentiel d'action myocardique. En cas d'intoxication par des antidépresseurs tricycliques, l'administration

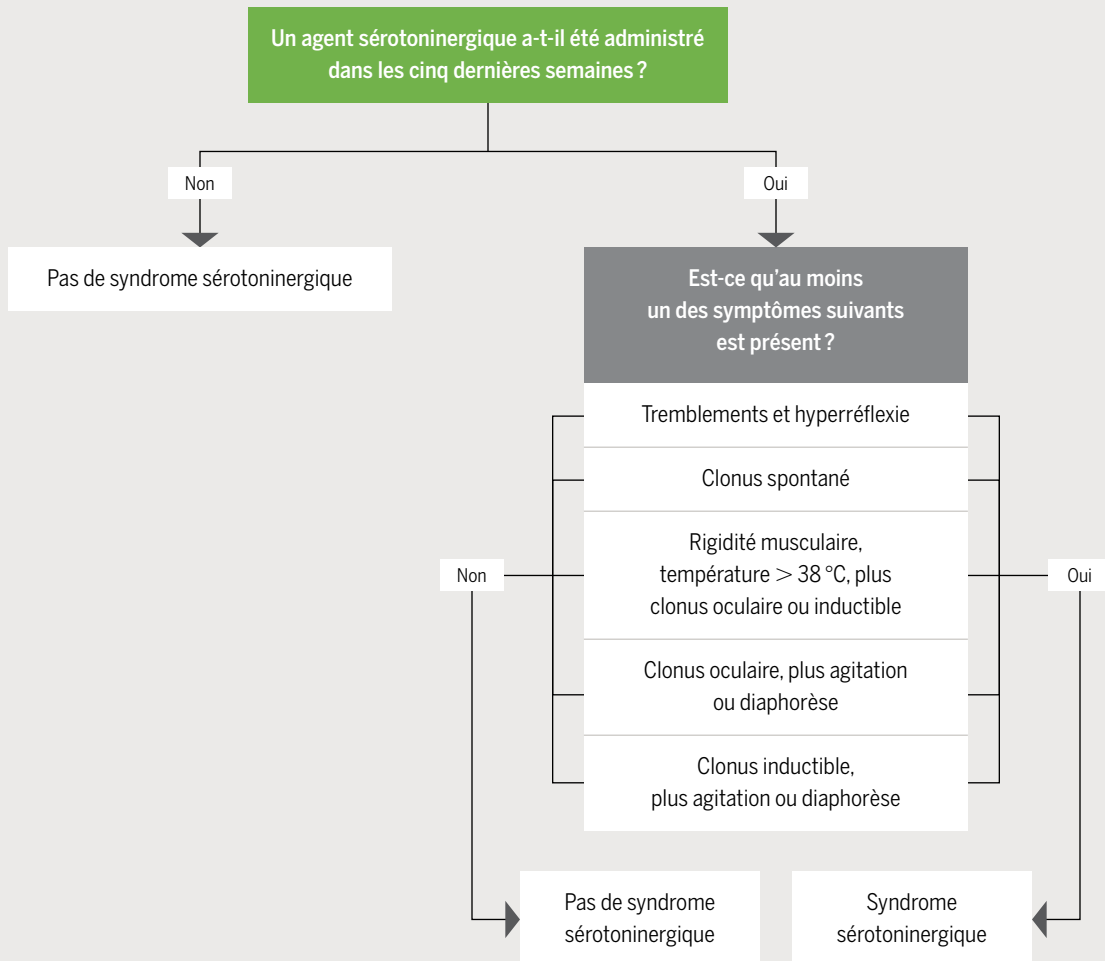
de bicarbonates en perfusion augmente le pH sanguin, ce qui diminue la fraction libre de la molécule⁶, mais ne corrige pas le blocage sodique. À cette fin, il est préférable d'administrer des bolus de bicarbonate de sodium ou de solution saline à 3% qui accroissent la charge sodée extracellulaire¹⁰.

Quant au blocage des canaux potassiques, il est causé par une diminution de la perméabilité de la membrane au moment de la sortie du potassium, ce qui permet au myocyte de retourner à son potentiel de repos. Il se manifeste par un allongement de l'intervalle QTc, par la présence d'ondes U, voire par des anomalies de l'onde T. Le blocage des canaux potassiques élève le risque de tachycardie ventriculaire polymorphe, comme les torsades de pointes. Il est conseillé d'éviter l'ajout de molécules allongeant l'intervalle QTc, comme les antiémétiques, de traiter les anomalies électrolytiques et d'administrer du magnésium par voie intraveineuse, au besoin. Les données probantes sont divergentes quant à l'effet du magnésium sur la durée de l'intervalle QTc ou sur le risque de torsades de pointes. Cette intervention est toutefois peu coûteuse et sûre¹¹.

CAS N° 3

M. Venne, 39 ans, a ingéré 50 comprimés de venlafaxine XR (150 mg). À son arrivée à l'urgence dans l'heure suivant l'ingestion, il est alerte, mais tachycarde à 130 battements par minute et hypertendu. Compte tenu des risques de toxicité importante, il est intubé et reçoit une dose de charbon activé. Peu de temps après, il convulse une première fois, puis devient diaphorétique. Le médecin observe alors un clonus inductible aux membres inférieurs. Il donne du lorazépam à M. Venne, puis commence des perfusions de midazolam et de fentanyl. Les signes vitaux du patient se normalisent.

FIGURE 1 | CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE



Traduit de : Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352 (11) : 1112-20. Reproduction autorisée.

Le lendemain, le patient convulse de nouveau à deux reprises et devient hypertonique. La perfusion de midazolam passe alors à 40 mg/h, une perfusion de propofol est commencée ainsi qu'une perfusion de morphine à 5 mg/h en remplacement du fentanyl. Le patient reçoit en plus une seule dose de 12 mg de cyproheptadine. Tout au long de l'intoxication, la durée des ondes QRS et de l'intervalle QTc demeure dans les limites de la normale. Au jour 4, le patient devient hypoglycémique. Un bolus de dextrose et un soluté glucosé lui sont alors administrés, suivis plus tard de deux doses de 50 µg d'octréotide. Une fois la sédation arrêtée et le patient extubé, il n'a plus fait de convulsions.

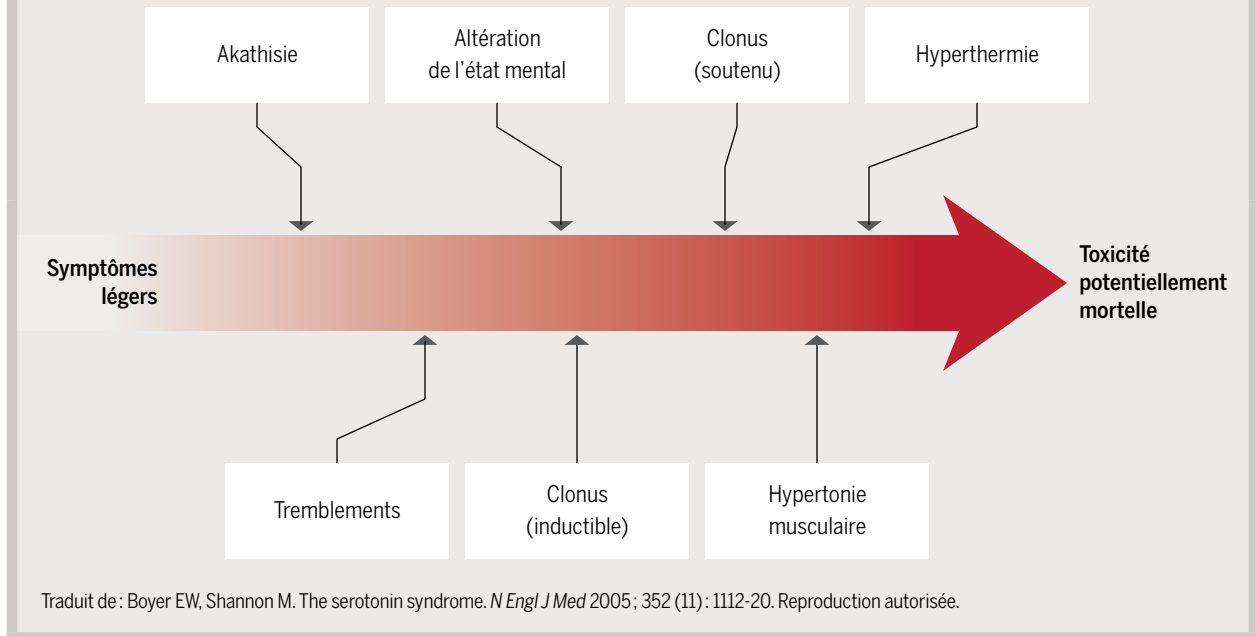
COMMENT PRENDRE EN CHARGE LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE ?

Plusieurs critères ont été proposés dans la littérature pour établir le diagnostic de syndrome sérotoninergique, notamment

ceux de Radomski, de Sterbach et de Hunter¹². Les critères de Radomski visent davantage à établir la gravité du syndrome qu'à le diagnostiquer comme les autres critères proposés. Bien que ceux de Sterbach soient plus spécifiques que ceux de Hunter (96 % contre 97 %), ils sont beaucoup moins sensibles (75 % contre 84 %) (figure 1¹³). Or, avant d'évoluer vers un syndrome sérotoninergique, les patients présentent souvent des signes et symptômes sérotoninergiques qui méritent également une prise en charge (figure 2¹³).

Bien qu'il soit important de distinguer le syndrome sérotoninergique des autres toxidromes, sa prise en charge initiale demeure l'administration de benzodiazépines et le refroidissement externe au besoin, comme pour la majorité des toxidromes avec agitation et hyperthermie. Il faut aussi éviter l'ajout de molécules sérotoninergiques, comme le fentanyl ou l'ondansétron. En cas d'hyperthermie persistante chez un

FIGURE 2 | SPECTRES DES SIGNES ET SYMPTÔMES SÉROTONINÉRIQUES



patient intubé recevant une perfusion d'une dose importante de benzodiazépines en plus des mesures de refroidissement externe, le retour à un curare non dépolarisant, comme le rocuronim, peut être envisagé en l'absence de convulsions ou avec un suivi d'EEG. La sédation doit être ajustée pour maîtriser l'agitation, l'hypertonie, la rhabdomyolyse et l'hyperthermie. Il est à noter que les antipyrétiques sont inefficaces dans de telles situations et qu'il n'est pas rare qu'ils soient même contre-indiqués en raison des autres molécules que le patient a pu ingérer. La cyproheptadine (www.ciuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/antidotes) est une option envisageable. Toutefois, il est recommandé de consulter le centre antipoison puisque cette molécule comporte des effets néfastes et peut nuire si le diagnostic de syndrome sérotoninergique est posé de manière erronée. En outre, elle offre des avantages limités comparativement à un excellent traitement de soutien.

Pour les patients présentant des convulsions réfractaires à l'administration de doses importantes de benzodiazépines, les barbituriques constituent une solution possible. La phénytoïne n'est pas efficace contre les convulsions d'origine toxicologique et pourrait même nuire, notamment en accroissant le risque d'une interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

CONCLUSION

Étant donné la prévalence des problèmes de santé mentale et la fréquence de prescription des antidépresseurs, il n'est pas rare qu'un patient ait accès à plus d'une molécule. En plus de la toxicité associée à chacune, une synergie aggra-

vant le tableau clinique est souvent observée. La prise en charge initiale de l'agitation, de l'hypertonie, du syndrome sérotoninergique et des convulsions demeurera l'administration de benzodiazépines et le refroidissement parallèle du patient hyperthermique, le cas échéant. Pour l'élargissement du complexe QRS ou la tachyarythmie à complexe QRS large monomorphe, c'est l'administration de bolus de bicarbonate de sodium qui devra être envisagée. En cas d'allongement de l'intervalle QTc, c'est la correction des électrolytes qui devrait être faite. Avant tout, la reconnaissance du toxidrome et un traitement de soutien évitant les molécules pouvant contribuer à l'exacerbation des signes et symptômes demeurent la base de la prise en charge. //

Date de réception : le 18 mai 2020

Date d'acceptation : le 1^{er} septembre 2020

M^{me} Monique Dorval et la D^{re} Maude St-Onge n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre antipoison du Québec. *Toxin : système informatique d'aide au diagnostic des intoxications*. Version 1.43 [logiciel]. Québec : CIUSSS de la Capitale-Nationale; 2012-2018.
2. Miller TR, Swedler DI, Lawrence BA et coll. Incidence and lethality of suicidal overdoses by drug class. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (3) : e200607.
3. Wu P, Juurlink D. Bupropion. Dans : Brent J, Burkhart K, Dargan P et coll., rédacteurs. *Critical care toxicology*. Cham : Springer; 2016. p. 1-10. DOI : https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_135-1.
4. Stall N, Godwin J, Juurlink D. Bupropion abuse and overdose. *CMAJ* 2014; 186 (13) : 1015.
5. Sheridan DC, Lin A, Horowitz Z. Suicidal bupropion ingestions in adolescents: increased morbidity compared with other antidepressants. *Clin Toxicol* 2018; 56 (5) : 360-4.

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Il est important de considérer une décontamination à l'aide du charbon de bois activé chez les patients ayant ingéré une dose potentiellement toxique d'antidépresseurs et se présentant dans les soixante minutes suivant l'exposition.
- ▶ La prise en charge initiale des convulsions, de l'agitation et du syndrome sérotoninergique est d'abord l'administration de benzodiazépines.
- ▶ Le blocage des canaux sodiques, se manifestant par une déviation axiale droite à l'ECG et possiblement un élargissement du complexe QRS, peut être outrepassé en administrant une charge sodique, par exemple avec des ampoules de bicarbonate de sodium. Quant au blocage des canaux potassiques, se manifestant par un allongement de l'intervalle QTc, l'administration d'électrolytes est de mise.

- Nelson L, Howland MA, Lewin et coll. Chapitre 68 : cyclic antidepressants. Dans : Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11^e éd. Toronto : McGrawHill Education ; 2019.
- Francino MC, Deguigne MB, Badin J et coll. Hypoglycaemia: a little known effect of venlafaxine overdose. *Clin Toxicol* 2012 ; 50 (3) : 215-7.
- Baumgartner K, Doering M, Schwarz E. Vilazodone poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol* 2020 ; 58 (5) : 360-7.
- Yates C, Manini AF. Utility of the electrocardiogram in drug overdose and poisoning: theoretical considerations and clinical implications. *Curr Cardiol Rev* 2012 ; 8 (2) : 137-51.
- Brucoleri RE, Burns MM. A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS widening. *J Med Toxicol* 2016 ; 12 (1) : 121-9.
- Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S et coll. Emergency department approach to QTc prolongation. *Am J Emerg Med* 2017 ; 35 (12) : 1928-33.
- Uddin MF, Alweis R, Shah S et coll. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: a review. *J Clin Diagn Res* 2017 ; 11 (9) : OE05-OE07.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 ; 352 (11) : 1112-20.

Erratum

Deux erreurs se sont glissées dans l'article des D^{rs} Roseline Miron Pichet et Mathieu Pelletier intitulé : « Abcès cutanés : simple comme ABC », dans le numéro de janvier sur la petite chirurgie. En effet, à la page 36, il aurait fallu lire « kyste infecté » plutôt que « kyste enflammé » dans la première phrase suivant la question « Puis-je simplement ponctionner le pus avec une aiguille et vider l'abcès cutané en guise de traitement ? ». Par ailleurs, à la page 37, à la question sur les antibiotiques après drainage, les NNH ont été inversés. Il aurait ainsi fallu lire : TMP-SMX : 50 et clindamycine : 10.

LA THÉRAPEUTIQUE

3 ET 4 JUIN 2021

CONGRÈS EN WEBDIFFUSION

**VOUS N'ÊTES PAS ENCORE
INSCRIT À CE CONGRÈS ?**

**VOUS AVEZ JUSQU'AU
1^{ER} JUIN 2021 POUR LE FAIRE.**



**SELON L'ÉVOLUTION DE
LA PANDÉMIE, LE CONGRÈS
POURRAIT ÉGALEMENT ÊTRE OFFERT
À L'HÔTEL DELTA QUÉBEC, À QUÉBEC.**

ERREURS THÉRAPEUTIQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES À NE PAS MANQUER

Les médicaments à indice thérapeutique étroit sont particulièrement susceptibles d'entraîner une toxicité, notamment en cas d'erreurs thérapeutiques ou en contexte d'interactions médicamenteuses. Les mises en situation suivantes portent sur une sélection de molécules fréquemment utilisées en première ligne. Saurez-vous repérer les médicaments comportant des risques et répondre correctement aux questions qui s'y rattachent ?

Maxime Nadeau et Caroline Arsenault

CAS N° 1

De garde dans un CHSLD, vous apprenez qu'une patiente de 85 ans a reçu par inadvertance une double dose de ses médicaments du matin, soit le diltiazem à libération contrôlée (360 mg) et le bupropion à libération prolongée (300 mg). Deux heures après l'ingestion, elle n'a aucun symptôme, et ses signes vitaux sont normaux.

Laquelle de ces affirmations est exacte ?

- a) Les doubles doses d'antidépresseurs sont sans risque s'il s'agit des médicaments habituels du patient.
- b) Les doubles doses de bloqueurs des canaux calciques sont sans risque s'il s'agit des médicaments habituels du patient.
- c) Aucune surveillance n'est requise puisque la patiente n'a aucun symptôme deux heures après l'ingestion.
- d) La patiente est entre autres à risque de convulser et devrait être surveillée jusqu'à 24 heures après l'ingestion.

Réponse : d

Les erreurs thérapeutiques liées à la prise d'une double dose de médicaments ne doivent pas être sous-estimées. Même si la majorité de ces événements n'occasionneront que des effets légers, certaines molécules à indice thérapeutique plus étroit peuvent causer des effets très sérieux et nécessiter une prise en charge spécifique. Parmi les agents les plus susceptibles d'engendrer une toxicité grave en double dose, on compte les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques, le bupropion et le tramadol. Pour les bêtabloquants et les bloqueurs des canaux calciques, on craint principalement l'hypotension, les bradyarythmies et le risque de syncope associé. La plupart des patients répondront bien au traitement de soutien usuel, mais certains nécessiteront des vasopresseurs et/ou des inotropes. Pour le bupropion et le tramadol, c'est la diminution du seuil convulsif qui est particulièrement inquiétante. Pour la forme à libération prolongée du bupropion, les convulsions peuvent se produire jusqu'à 24 heures après l'ingestion. C'est pourquoi une aussi longue surveillance est recommandée.

D'autres classes de médicaments, comme les agonistes des récepteurs alpha-2-adrénrgiques, les sulfonilurées, l'insuline et les anticonvulsivants peuvent également avoir des conséquences importantes¹. Lorsque plusieurs molécules sont en cause, un effet synergique des toxicités individuelles peut rapidement devenir sérieux. Chacune des erreurs de double dose de médicaments mérite une évaluation rigoureuse du risque en fonction des substances en cause, des doses reçues, du temps écoulé depuis l'exposition, de l'état clinique et des facteurs propres au patient (âge, poids, problèmes cliniques associés, autres médicaments). Le Centre antipoison du Québec peut vous aider à évaluer ce risque et à traiter ces patients.

Le Dr Maxime Nadeau, interniste spécialisé en pharmacologie clinique et toxicologie, pratique au CHU de Québec. Il travaille également comme toxicologue médical au Centre antipoison du Québec. M^{me} Caroline Arsenault est infirmière clinicienne au Centre antipoison du Québec.

CAS N° 2

Un enfant atteint d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) prend du méthylphénidate à action prolongée (36 mg) et de la guanfacine à libération prolongée (2 mg le matin). Ce matin, sa mère lui a donné un comprimé de chaque médicament à 6 h 30. Par erreur, son père lui en a redonné un de chacun à 6 h 45. Il arrive à l'urgence à 8 h et ne présente pas de symptômes.

Quelle sera votre conduite ?

- a) Libérer le patient d'emblée, car l'exposition est sans danger.
- b) Évaluer le patient, puis le libérer s'il ne présente pas de symptômes à ce moment.
- c) Demander au parent de surveiller l'enfant à la maison pendant les deux prochaines heures.
- d) Observer le patient à l'urgence en assurant un suivi de ses signes vitaux, de ses signes neurologiques et de l'ECG.

Réponse : d

L'analyse des données des centres antipoison américains montre que 22,5% des enfants exposés à la guanfacine présentent des effets de modérés à graves contre 8,2% pour le méthylphénidate³. Compte tenu de l'indice thérapeutique étroit de la guanfacine et de la nature de ses effets, une double dose est particulièrement inquiétante et mieux prise en charge en centre hospitalier. La guanfacine stimule les récepteurs alpha-2A-adrénergiques centraux et cause une diminution du tonus sympathique. Les manifestations cliniques les plus fréquentes en cas de surdose sont la bradycardie, l'hypotension et l'altération de l'état de conscience². En plus d'assurer une surveillance étroite des signes vitaux et neurologiques, on fera un suivi électrocardiographique, car une prolongation de l'intervalle QT est possible⁴. Habituellement, un traitement de soutien suffit. L'intubation endotrachéale et l'administration d'atropine et de vasopresseurs peuvent parfois être requises². À noter qu'initialement une hypertension paradoxale est possible : elle se produit en général peu de temps après l'ingestion et ne nécessite aucun traitement puisqu'elle est transitoire⁴.

CAS N° 3

Un homme de 70 ans atteint de diabète de type 2 est amené à l'urgence pour des convulsions dans un contexte d'hypoglycémie. Depuis quelques jours, ses glycémies étaient anormalement basses. Vous constatez qu'un médicament qui lui a été récemment prescrit peut interagir avec son glyburide et augmenter le risque d'hypoglycémie.

Parmi ces médicaments, lequel est le plus susceptible de causer une hypoglycémie en association avec le glyburide ?

- a) Le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX)
- b) L'amoxicilline
- c) La rifampine
- d) La carbamazépine

Réponse : a

Le glyburide, un antihyperglycémiant par voie orale de la classe des sulfonylurées, est associé à un risque d'hypoglycémie. Son métabolisme hépatique se fait principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. Le sulfaméthoxazole étant un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9, l'utilisation concomitante de ces deux médicaments peut augmenter la concentration sérique de glyburide et en potentialiser l'effet hypoglycémiant. Une étude d'observation a d'ailleurs montré que les patients de plus de 65 ans prenant du glyburide admis à l'hôpital pour une hypoglycémie étaient six fois plus susceptibles d'avoir été traités par cet antibiotique dans la semaine précédant leur hospitalisation. De plus, indépendamment de son association avec une sulfonylurée, le sulfaméthoxazole peut engendrer une hypoglycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline pancréatique. C'est un phénomène peu fréquent et surtout observé en présence d'insuffisance rénale et d'administration de fortes doses.

La rifampine et la carbamazépine sont des inducteurs de l'isoenzyme CYP2C9. Leur utilisation accroîtrait donc le métabolisme du glyburide et diminuerait ainsi son action. Quant à l'amoxicilline, elle ne devrait pas influencer l'effet hypoglycémiant du glyburide. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole est reconnu pour entraîner de nombreux effets indésirables. Par conséquent, il faut être particulièrement vigilant au moment de le prescrire. Il peut notamment interagir, par différents mécanismes, avec plusieurs autres molécules fréquemment employées, dont la phénytoïne, la warfarine, les IECA, les ARA, la spironolactone, le méthotrexate de même que d'autres antihyperglycémiant par voie orale, comme le gliclazide et le répaglinide⁵. Au besoin, il est prudent de consulter un pharmacien.



CAS N° 4

Un patient se présente à l'urgence pour une dorsalgie. Il dit prendre depuis cinq jours 1000 mg d'acétaminophène quatre fois par jour ainsi qu'un médicament contre les douleurs musculaires deux fois par jour. Vous remarquez que ce dernier contient aussi de l'acétaminophène.

Quelle est l'intervention à privilégier ?

- Doser l'acétaminophène et consulter le nomogramme de Rumack-Matthew pour déterminer si le patient doit recevoir de la N-acétylcystéine.
- Administrer d'emblée de la N-acétylcystéine au patient pendant 21 heures et lui donner congé.
- Évaluer ses dorsalgies et l'aviser de cesser l'acétaminophène pendant 24 heures.
- Doser l'acétaminophène, l'AST, l'ALT et mesurer le RIN pour déterminer s'il doit recevoir de la N-acétylcystéine.

Réponse : d

Étant donné que le patient a ingéré de l'acétaminophène à une dose supratherapeutique pendant plusieurs jours, le nomogramme de Rumack-Matthew ne doit pas être utilisé. Il faut plutôt doser l'acétaminophène pour savoir si sa concentration peut être potentiellement dommageable⁶. Le dosage des enzymes hépatiques et la mesure du RIN détermineront s'il y a une atteinte hépatique⁶. Une élévation des transaminases (AST, ALT) et/ou une concentration d'acétaminophène supérieure ou égale à 66 mmol/l constituent une indication pour administrer de la N-acétylcystéine au patient. Les multiples médicaments en vente libre contenant de l'acétaminophène (seule ou en association) augmentent le risque de dépasser la dose maximale de 4 g/j. D'ailleurs, en 2018, parmi les appels au centre antipoison liés à l'acétaminophène, 31,75% concernaient des erreurs thérapeutiques⁷.

Aucun symptôme n'est pathognomonique d'une intoxication à l'acétaminophène. Certains patients auront des malaises digestifs alors que d'autres n'auront aucun symptôme⁶, d'où l'importance d'évaluer la quantité ingérée et les heures d'ingestion. Ces informations permettront de connaître le type d'ingestion et la prise en charge associée (tableau I⁸). Comme il existe plusieurs nuances et subtilités dans la prise en charge des différents types d'ingestion, le centre antipoison est là pour vous aider.

En décembre 2019, le centre antipoison a mis en place un nouveau protocole d'administration de la N-acétylcystéine à deux perfusions. Ce protocole comporte plusieurs avantages, dont une efficacité égale ou supérieure au protocole à trois perfusions et une diminution du risque d'erreurs

TABLEAU I

LES QUATRE TYPES D'INGESTION D'ACÉTAMINOPHÈNE⁸

Unique :	Une ou plusieurs ingestions dans un intervalle de 8 heures ou moins
Échelonnée :	Ingestions multiples dans un intervalle inconnu de 8 à 24 heures
Supratherapeutique :	Ingestion sur une période de 48 heures et plus
Inconnue :	Temps d'ingestion inconnue

liées à son administration⁹. Le protocole est accessible sur <http://bit.ly/Protocole-de-N-acetylcysteine>.

CAS N° 5

À votre cabinet, vous recevez le résultat de la digoxinémie d'un de vos patients qui a un diagnostic connu de fibrillation auriculaire. Son taux a significativement augmenté au-dessus des concentrations thérapeutiques visées, bien que sa fonction rénale demeure normale. Lorsque vous lui téléphonez, il vous mentionne des nausées, de l'anorexie et une faiblesse généralisée. Ses doses de digoxine n'ont pas changé, mais vous constatez qu'un médicament lui ayant été récemment prescrit pourrait avoir haussé sa concentration sanguine.

Laquelle de ces molécules est probablement en cause ?

- La clarithromycine
- Le céfuroxime
- La rifampine
- Le millepertuis

Réponse : a

La digoxine, une molécule à indice thérapeutique étroit, est particulièrement sensible aux altérations de sa pharmacocinétique et donc à certaines interactions médicamenteuses. Sa concentration sérique est influencée par l'action de la glycoprotéine P, une protéine agissant comme transporteur transmembranaire à différents endroits de l'organisme. Cette protéine limite notamment l'absorption intestinale et augmente l'élimination de certaines substances. Dans le cas de la digoxine, l'inhibition de la glycoprotéine P engendre une élévation de la digoxinémie (par augmentation de l'absorption digestive et diminution de l'élimination). Des substances inhibitrices de la glycoprotéine P, comme les macrolides, en particulier la clarithromycine, peuvent donc accroître le risque de toxicité de la digoxine. La rifampine et le millepertuis,

quant à eux, sont des inducteurs de la glycoprotéine P et produiraient plutôt l'effet inverse, soit une diminution des concentrations sériques. Quant au céfuroxime, il ne devrait pas avoir d'effets considérables sur la digoxinémie. Le tableau II¹⁰ montre des molécules pouvant être inhibitrices ou inductrices de la glycoprotéine P¹⁰.

CAS N° 6

Un homme de 66 ans habitant dans une résidence pour personnes atteintes de troubles de santé mentale reçoit par erreur les médicaments d'un autre résident au moment du coucher, soit l'atorvastatine (20 mg) et la clozapine (100 mg), mais ne reçoit pas les siens, c'est-à-dire le lorazépam (1 mg) et la quétiapine (100 mg). L'erreur s'est produite il y a vingt minutes. Le patient n'a actuellement aucun symptôme.

Lequel des énoncés suivants concernant l'administration de clozapine est vrai ?

- Ce n'est pas inquiétant, car c'est une dose thérapeutique.
- Le patient devait déjà recevoir un antipsychotique. Cette situation n'est pas inquiétante.
- Puisque ce patient ne prend habituellement pas de clozapine, il est susceptible de présenter des symptômes importants. Il devrait donc être gardé en observation au centre hospitalier.
- Le patient peut rester à la résidence s'il est accompagné au cours des douze prochaines heures.

Réponse : c

La clozapine est connue pour ses nombreux effets indésirables. Le fabricant recommande de commencer par 12,5 mg une ou deux fois par jour, puis d'augmenter progressivement la dose¹¹. Un patient ne prenant pas de clozapine est donc susceptible de subir des effets indésirables même s'il a reçu une dose dite thérapeutique. C'est d'ailleurs le médicament le plus toxique dans la classe des antipsychotiques atypiques. Les principaux effets neurologiques d'une intoxication sont la somnolence ainsi que les tremblements pouvant aller jusqu'aux convulsions¹². Sur le plan cardiovasculaire, les patients peuvent développer de l'hypotension, de la tachycardie et un élargissement de l'intervalle QT¹³. Une intoxication légère ne nécessite en général qu'un traitement de soutien. Le traitement des tremblements, de l'agitation et des convulsions consiste à administrer des benzodiazépines. Il faudra envisager l'intubation du patient en présence d'une altération importante de l'état de conscience. Enfin, la cloza-

TABLEAU II

INHIBITEURS ET INDUCTEURS DE LA GLYCOPROTÉINE P*¹⁰

Inhibiteurs

- ▶ Amiodarone
- ▶ Azithromycine
- ▶ Clarithromycine
- ▶ Cyclosporine
- ▶ Diltiazem
- ▶ Érythromycine
- ▶ Itraconazole
- ▶ Kétoconazole
- ▶ Quinidine
- ▶ Vérapamil

Inducteurs

- ▶ Carbamazépine
- ▶ Dexaméthasone
- ▶ Millepertuis
- ▶ Rifampine

*Liste non exhaustive.

pine étant reconnue pour ses propriétés anticholinergiques (tableau III¹³), il sera particulièrement important de surveiller la température et le péristaltisme¹³.

CAS N° 7

Vous soupçonnez qu'un de vos patients a eu un effet indésirable à un médicament. L'effet ne semble pas faire partie de ceux qui sont habituellement signalés. Comme il s'agit d'une molécule récemment mise en marché, vous aimeriez signaler le lien présumé que vous soupçonnez.

Où devriez-vous faire cette déclaration ?

- Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux (SCDPIM)
- Programme Canada Vigilance
- Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada)
- La pharmacie de votre patient

Réponse : b

Il importe de distinguer les effets indésirables des incidents médicamenteux. Pour Santé Canada, un effet indésirable est une réaction nocive et non souhaitée qui survient lorsqu'une substance est utilisée dans des conditions normales. Ces

TABLEAU III

SIGNES ET SYMPTÔMES
ANTICHOLINERGIQUES¹³

- ▶ Agitation
- ▶ Délirium
- ▶ Hallucinations visuelles
- ▶ Convulsions
- ▶ Mydriase
- ▶ Tachycardie
- ▶ Hyperthermie
- ▶ Diminution du péristaltisme
- ▶ Rétention urinaire
- ▶ Sécheresse de la peau et des muqueuses

réactions doivent être signalées au Programme Canada Vigilance de Santé Canada (<http://bit.ly/vigilance-sante-canada>).

Un incident médicamenteux est plutôt une erreur liée à l'administration d'un médicament ou un problème qui pourrait en causer une. Par exemple, il peut s'agir d'une erreur de médicament, de dose ou de voie d'administration. Ce sont des événements qui peuvent être prévenus et qui peuvent être déclarés au Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux (SCDPIM), un programme qui vise à en limiter la survenue. L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada) offre une plate-forme pour la déclaration de ces événements et formule des recommandations pour les prévenir (www.ismp-canada.org)¹⁴.

En décembre 2019, la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses* (Loi de Vanessa) a été modifiée et oblige désormais les établissements de soins de santé désignés à déclarer à Santé Canada les réactions indésirables graves à un médicament. Une réaction est considérée comme « grave » si elle « nécessite ou prolonge l'hospitalisation, cause une malformation congénitale, entraîne une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ». L'exigence de déclaration obligatoire s'applique à l'établissement, mais les professionnels de la santé y travaillant peuvent avoir à participer au processus en fonction des règlements internes propres à ces établissements¹⁵.

CONCLUSION

Comme vous l'avez vu, plusieurs molécules communément utilisées peuvent causer des effets indésirables sérieux, même à des doses considérées comme thérapeutiques. En cas d'erreur, il est important de systématiquement faire une analyse du risque associé à la situation. N'hésitez pas à contacter le Centre antipoison du Québec qui pourra vous assister dans votre démarche. //

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Les erreurs thérapeutiques ne doivent pas être sous-estimées et nécessitent une évaluation systématique du risque de toxicité associé.
- ▶ Les interactions médicamenteuses impliquant des molécules à indice thérapeutique étroit peuvent causer des effets indésirables graves.
- ▶ Le médecin peut jouer un rôle clé dans la déclaration d'événements relatifs à l'innocuité des médicaments.

Date de réception : le 8 mai 2020

Date d'acceptation : le 18 août 2020

Le Dr Maxime Nadeau et M^{me} Caroline Arsenault n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE

1. Correia MS, Whitehead E, Cantrell FL et coll. A 10-year review of single medication double-dose ingestions in the nation's largest poison control system. *Clin Toxicol* 2019; 57 (1) : 31-5.
2. Winograd EJ, Sollee D, Schauben JL et coll. Pediatric guanfacine exposures reported to the National Poison Data System, 2000–2016. *Clin Toxicol* 2020; 58 (1) : 49-55.
3. King SA, Casavant MJ, Spiller HA et coll. Pediatric ADHD medication exposures reported to US poison control centers. *Pediatrics* 2018; 141 (6) : e20173872.
4. Minns AB, Clark RF, Schneur A. Guanfacine overdose resulting in initial hypertension and subsequent delayed, persistent orthostatic hypotension. *Clin Toxicol* 2010; 48 (2) : 146-8.
5. Ho JMW, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011; 183 (16) : 1851-8.
6. Hendrickson RG, McKeown NJ. Acetaminophen. Dans : Nelson L, Howland M, Lewin N, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11^e éd. New York : McGraw-Hill Education ; 2019. p. 472-91.
7. Centre antipoison du Québec. *Statistiques d'intoxication 2018-2019 par acétaminophène*. ToxiQc : base de données. Québec : le Centre ; 2020.
8. Centre antipoison du Québec. *Algorithme décisionnel de l'APAP*. ToxiQc : base de données. Québec : le Centre ; 2020.
9. Schmidt LE, Rasmussen DN, Petersen TS et coll. Fewer adverse effects associated with a modified two-bag intravenous acetylcysteine protocol compared to traditional three-bag regimen in paracetamol overdose. *Clin Toxicol* 2018; 56 (11) : 1128-34.
10. Horn JR, Hansten PD. Drug transporters : the final frontier for drug interactions. *Pharm Times* 2011; 12 (8) : 28-9.
11. Novartis Canada. *Monographie de produit[®] Clozaril^{MC} (clozapine)*. Dorval : Novartis Pharma Canada ; 2015. 75 pages.
12. Juurlink DN. Antipsychotics. Dans : Nelson L, Howland M, Lewin N et coll. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11^e éd. New York : McGraw-Hill Education ; 2019. p. 1032-43.
13. Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Clin Toxicol* 2001; 39 (1) : 1-14.
14. Santé Canada. *Le rôle de Santé Canada dans la gestion et la prévention des incidents médicamenteux néfastes*. Ottawa : Santé Canada ; 2011.
15. Santé Canada. *Déclaration obligatoire des réactions indésirables graves à un médicament et des incidents liés aux instruments médicaux par les hôpitaux*. Ottawa : Santé Canada ; 2019. 45 pages.

DROGUES DE RUE, TESTS ET INTERPRÉTATION

Compte tenu de la hausse du nombre de surdoses en Amérique du Nord au cours de la dernière décennie, plusieurs stratégies ont été mises en place pour identifier les nouvelles substances en cause. Au Québec, le dépistage de base immuno-enzymatique, souvent appelé dépistage des drogues de rue, est offert. L'interprétation de ces tests immunologiques, avec leurs résultats positifs et négatifs, semble facile, mais...

Nicolas Caron et Maude St-Onge

Malheureusement, comme ils sont parfois conçus pour avoir une réactivité croisée avec plusieurs substances, ils peuvent ainsi produire des interférences, des faux positifs ou des faux négatifs. En fait, le dépistage des drogues de rue est très complexe, et l'interprétation des tests peut parfois nécessiter des connaissances spécialisées¹.

Mettez vos connaissances à l'épreuve en répondant par vrai ou faux aux affirmations suivantes.

		VRAI	FAUX
1.	Le test de dépistage des amphétamines par immuno-essai urinaire pour l'un de vos patients est positif, mais les faux positifs sont possibles avec la prise de bupropion.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Après une soirée où elle n'a bu que deux bières, une jeune femme a été agressée sexuellement et n'a plus aucun souvenir des événements. Un test de dépistage urinaire du GHB est recommandé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Même s'il est de la classe des benzodiazépines, le lorazépam est difficilement détectable par les tests immuno-enzymatiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Les bandelettes de détection du fentanyl contiennent des anticorps entraînant une réactivité croisée avec plusieurs dérivés du fentanyl, ce qui permet la détection du carfentanil urinaire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	La fenêtre de détection du cannabis urinaire est très longue, les tests pouvant rester positifs plusieurs semaines après l'arrêt de la consommation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	La spectrométrie de masse peut détecter toutes les nouvelles drogues de rue.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Les tests de dépistage immunologiques ne doivent pas être prescrits de façon systématique aux patients arrivant à l'urgence pour un problème de santé mentale, même en cas de psychose.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Les tests de dépistage immunologiques des drogues de rue doivent faire partie du bilan toxicologique initial lorsqu'il y a possibilité de consommation de drogues de synthèse.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Mon patient dit avoir consommé des cannabinoïdes synthétiques, mais le dépistage immunologique des drogues de rue effectué à l'urgence n'indique pas la présence de cannabis. Le Centre antipoison du Québec a autorisé un dépistage général qui s'est également avéré peu révélateur. Mon patient me ment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

M. Nicolas Caron est biochimiste clinique au Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec. La D^{re} Maude St-Onge est directrice médicale du Centre antipoison du Québec, intensiviste clinicienne et chercheuse au CHU de Québec-Université Laval et professeure adjointe à la Faculté de médecine de l'Université Laval.

1. LE TEST DE DÉPISTAGE DES AMPHÉTAMINES PAR IMMUNO-ESSAI URINAIRE POUR L'UN DE VOS PATIENTS EST POSITIF, MAIS LES FAUX POSITIFS SONT POSSIBLES AVEC LA PRISE DE BUPROPION. VRAI.

Le test par immuno-essai urinaire peut donner un faux positif si le patient prend du bupropion, mais seulement dans certaines situations. En effet, il faut d'abord vérifier si, après le dépistage, l'échantillon a été soumis à un laboratoire de référence pour confirmation. Les laboratoires spécialisés ont à leur disposition des spectromètres de masse pour confirmer hors de tout doute le résultat du dépistage initial². Si le rapport ne mentionne pas le recours à une méthode de confirmation, il pourrait alors être indiqué de s'enquérir du potentiel de réaction croisée avec le bupropion de la trousse de dépistage avant de sauter aux conclusions.

D'autres médicaments, comme la lisdexamfétamine (Vyvanse), peuvent aussi donner un résultat positif inattendu aux tests de dépistage des amphétamines. Il s'agit ici de plus d'une interférence, puisque le métabolite actif de la lisdexamfétamine est l'amphétamine. La spécificité des tests de dépistage immunologiques offerts commercialement pour les amphétamines varie, ce qui peut fausser l'interprétation des tests sans les informations nécessaires.

2. APRÈS UNE SOIRÉE OÙ ELLE N'A BU QUE DEUX BIÈRES, UNE JEUNE FEMME A ÉTÉ AGRESSÉE SEXUELLEMENT ET N'A PLUS AUCUN SOUVENIR DES ÉVÉNEMENTS. UN TEST DE DÉPISTAGE URINAIRE DU GHB EST RECOMMANDÉ. FAUX.

Le gamma-hydroxybutyrate (GHB), mieux connu sous le nom de « drogue du viol », est une des multiples substances qui peuvent être utilisées dans un contexte d'agression sexuelle avec soumission chimique. Il faut donc plutôt procéder à un dépistage toxicologique à plus large spectre dans un laboratoire de référence médico-légal et s'assurer que la chaîne de possession a été respectée. Cette dernière exigence est importante pour l'intégrité de la preuve à des fins essentiellement légales. Elle contient la documentation chronologique du prélèvement jusqu'à la fin du processus analytique, y compris la signature des personnes ayant manipulé l'échantillon.

Hormis l'éthanol et le cannabis, d'autres substances, comme les benzodiazépines, certains sédatifs hypnotiques, les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antihistaminiques, sont aussi fréquemment détectées dans les cas d'agression sexuelle avec présomption de soumission chimique³. Les laboratoires qui offrent des bilans toxicologiques adaptés aux examens paracliniques pour l'évaluation d'une sou-

mission chimique font également le dépistage du GHB et du flunitrazépam.

3. MÊME S'IL EST DE LA CLASSE DES BENZODIAZÉPINES, LE LORAZÉPAM EST DIFFICILEMENT DÉTECTABLE PAR LES TESTS IMMUNO-ENZYMATIQUES. VRAI.

Les tests de dépistage immunologiques des drogues de rue ciblent principalement les formes libres (ou non métabolisées) des benzodiazépines. Ils sont très sensibles pour détecter des benzodiazépines comme le diazépam, le téma-zépam ou l'oxazépam. Ils permettent même, dans certaines circonstances, de déceler la présence de benzodiazépines illicites de nouvelle génération (jamais commercialisées au Canada), comme le flubromazépam². Par contre, la découverte de lorazépam par immuno-essai représente un défi analytique insoupçonné. Étant à la fois fortement conjugué et d'action intermédiaire, le lorazépam demeure invisible à plusieurs tests de drogues urinaires courants, quand il est utilisé à faible dose. Plusieurs cliniciens ignorent que la sensibilité des essais immunologiques pour le dépistage des benzodiazépines varie énormément selon les différents médicaments de cette classe. Une faible dose de lorazépam peut passer inaperçue dans l'urine le jour même de la prise du médicament, alors que la fenêtre de détection du diazépam peut s'étendre jusqu'à dix jours après la dernière dose.

4. LES BANDETTES DE DÉTECTION DU FENTANYL CONTIENNENT DES ANTICORPS ENTRAÎNANT UNE RÉACTIVITÉ CROISÉE AVEC PLUSIEURS DÉRIVÉS DU FENTANYL, CE QUI PERMET LA DÉTECTION DU CARFENTANIL URINAIRE. FAUX.

En raison d'une similarité structurale importante avec le fentanyl, le carfentanil est effectivement reconnu par les anticorps de certaines bandelettes commerciales ciblant le fentanyl. Cependant, même dans des cas de surdoses mortelles de carfentanil, les concentrations urinaires connues étaient au moins dix fois inférieures au seuil de détection résultant de la réaction croisée avec le carfentanil⁴. Comme ce médicament est cent fois plus puissant que le fentanyl, il est quasi inconcevable qu'un être humain puisse en excréter suffisamment dans l'urine pour positiver ce type de test.

Si l'augmentation des surdoses d'opioïdes a été baptisée par certains médias « la crise du fentanyl », plus d'une substance est en cause. En effet, des opioïdes synthétiques ayant peu d'homologie structurale avec le fentanyl (U-47700, isotonitazène, etc.) ont maintenant envahi le marché noir. Le faible coût des bandelettes commerciales pour la détection du fentanyl et leur facilité d'utilisation à proximité du patient les rendent très attirantes, mais l'interprétation des résultats négatifs n'est pas sans risques.

TABLEAU | DÉPISTAGE DES DROGUES DANS L'URINE : FENÊTRES DE DÉTECTION ET INTERFÉRENCE^{2,6}

Test	Seuil usuel (ng/ml)	Substances ciblées ou caractéristiques*	Durée de positivité	Interférences connues
Amphétamines	500/1000	Amphétamine, méthamphétamine, MDMA (ecstasy), MDEA, MDA	De 2 à 4 jours	Bupropion, éphédrine, sélégiline, phentermine, phényléphrine, chlorpromazine, prométhazine, méthylhexanéamine (DMAA), trazodone
Barbituriques	200/300	À action rapide (ex. : pentobarbital)	2 ou 3 jours	Ibuprofène, naproxène
		À action prolongée (ex. : phénobarbital)	Jusqu'à 2 semaines	
Benzodiazépines	200	À action rapide (ex. : flurazépam)	2 jours	Sertraline, oxaprozine
		À action intermédiaire (ex. : alprazolam)	De 5 à 10 jours	
		À action prolongée (ex. : diazépam)	Jusqu'à 30 jours	
Cannabinoïdes (THC)	50	À usage unique*	2 ou 3 jours	Éfavirenz, naproxène, ibuprofène
		Consommation quotidienne*	2 semaines	
		Gros consommateur*	Jusqu'à 2 mois	
Cocaïne	150/300	Benzoylcgonine	De 2 à 5 jours	
Fentanyl	2/20	Fentanyl ou norfentanyl	De 1 à 3 jours	
Méthadone	100	Méthadone ou EDDP (métabolite de la méthadone)	Jusqu'à 1 semaine	Vérapamil, tapentadol
Opiacés	300/2000	Héroïne, morphine, hydromorphone, codéine, dextrométhorphan, oxycodone, hydrocodone	De 2 à 4 jours	Lévoﬂoxacine, ciproﬂoxacine, ofﬂoxacine, naloxone, graines de pavot (à seuil de 300)
Oxycodone	100	Oxycodone, oxymorphone	De 2 à 4 jours	
PCP (phencyclidine)	25	PCP	Jusqu'à 2 semaines	Tramadol, venlafaxine

Note importante : L'efficacité des essais immunologiques varie d'un fabricant à l'autre. Les réactions croisées et la liste des interférences potentielles peuvent différer significativement. La sensibilité des tests de dépistage de l'ecstasy (amphétamines), du lorazépam (benzodiazépines), de l'oxycodone (opiacés) et du norfentanyl (fentanyl) est d'une variabilité connue d'un essai à l'autre.

5. LA FENÊTRE DE DÉTECTION DU CANNABIS URINAIRE EST TRÈS LONGUE, LES TESTS POUVANT RESTER POSITIFS PLUSIEURS SEMAINES APRÈS L'ARRÊT DE LA CONSOMMATION. VRAI.

Le tétrahydrocannabinol (THC) et ses métabolites sont très lipophiles et s'accumulent dans le tissu adipeux des consommateurs. Le phénomène est particulièrement important chez les consommateurs réguliers de marijuana et est encore plus accentué chez les sujets obèses. On a vu des concentrations urinaires supérieures au seuil de confirmation chez un sujet jusqu'à huit semaines après le début du sevrage⁵. Il s'agit ici d'un cas extrême, mais il est important de rappeler que les tests de dépistage urinaires des drogues sont peu utiles pour

élucider des symptômes cliniques aigus. Les concentrations urinaires peuvent même osciller de part et d'autre du seuil de détection pendant plusieurs jours, laissant croire à un public non averti, à un manque de cohérence des résultats d'analyse. Le tableau^{2,6} présente une synthèse des fenêtres de détection ainsi que certaines interférences selon différents essais immunologiques.

6. LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE PEUT DÉTECTER TOUTES LES NOUVELLES DROGUES DE RUE. FAUX.

Même si les méthodes de dépistage par spectrométrie de masse peuvent identifier la vaste majorité des substances illicites du marché noir, des précisions s'imposent. D'abord,

plusieurs semaines, voire quelques mois, peuvent s'écouler avant que les laboratoires de référence puissent se procurer une nouvelle drogue afin de capter sa signature spectrale dans leur instrument. Le partage d'informations entre les laboratoires du monde entier s'est grandement accéléré au cours des dernières années. Toutefois, un délai persiste encore à l'arrivée d'une nouvelle substance, qui peut donc passer inaperçue pendant quelque temps. Ensuite, certaines drogues sont difficiles à détecter à cause de leurs propriétés physico-chimiques ou pharmacologiques. Le choix d'une méthode spécifique est parfois nécessaire. Il pourrait ainsi être indiqué de contacter le professionnel de laboratoire associé à votre corridor de services pour obtenir des conseils avant d'opter pour un test donné. Malgré ses limitations, la spectrométrie de masse est encore inégalée pour sa sensibilité, sa spécificité et sa polyvalence.

7. LES TESTS DE DÉPISTAGE IMMUNOLOGIQUES NE DOIVENT PAS ÊTRE PRESCRITS DE FAÇON SYSTÉMATIQUE AUX PATIENTS ARRIVANT À L'URGENCE POUR UN PROBLÈME DE SANTÉ MENTALE, MÊME EN CAS DE PSYCHOSE. VRAI.

Les tests de dépistage immunologiques changent rarement la prise en charge, surtout lorsque le médecin traitant est en mesure de faire l'anamnèse et l'examen clinique⁷. À cette fin, une politique de l'American College of Emergency Physicians, reposant toutefois sur un faible niveau de preuves, recommande de ne pas prescrire systématiquement d'exams de laboratoire aux patients arrivant à l'urgence pour un problème de santé mentale⁸.

8. LES TESTS DE DÉPISTAGE IMMUNOLOGIQUES DES DROGUES DE RUE DOIVENT FAIRE PARTIE DU BILAN TOXICOLOGIQUE INITIAL LORSQU'IL Y A POSSIBILITÉ DE CONSOMMATION DE DROGUES DE SYNTHÈSE. FAUX.

Non seulement les faux positifs et les faux négatifs peuvent être nombreux, mais ils varient en plus d'un test à l'autre⁹. Par ailleurs, même si un résultat est un vrai positif, il est possible qu'il reflète une consommation survenue il y a plus de 24 heures, sans lien avec l'état clinique actuel du patient. En outre, malgré un vrai résultat négatif, il est possible que la substance responsable de l'état actuel du patient ne soit simplement pas encore présente dans les urines malgré les symptômes précoces. Bref, rien ne vaut une anamnèse et un examen physique, comprenant notamment le repérage d'un potentiel toxidrome. Dans les cas particuliers où le tableau clinique ne correspond pas à l'anamnèse, le Centre antipoison du Québec peut évaluer avec vous la pertinence d'un dépistage général d'urgence par le Centre de toxicologie du Québec pour l'est du Québec et au laboratoire de toxicologie du Centre hospitalier Sainte-Justine pour l'ouest de la province. En ce qui concerne les cas de nature potentiellement médico-légale, il est préférable de passer par les corps policiers afin de s'assurer que les prélèvements effectués, de même que la

méthode d'acheminement, respectent la chaîne de possession de manière à ce qu'ils puissent être utilisés en cour.

9. MON PATIENT DIT AVOIR CONSOMMÉ DES CANNABINOÏDES SYNTHÉTIQUES, MAIS LE DÉPISTAGE IMMUNOLOGIQUE DES DROGUES DE RUE EFFECTUÉ À L'URGENCE N'INDIQUE PAS LA PRÉSENCE DE CANNABIS. LE CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC A AUTORISÉ UN DÉPISTAGE GÉNÉRAL QUI S'EST ÉGALEMENT AVÉRÉ PEU RÉVÉLATEUR. MON PATIENT ME MENT. FAUX.

Les cannabinoïdes synthétiques, un groupe de molécules parfois surnommées « spice » ou « K2 », diffèrent considérablement du cannabis récemment légalisé. Créés au départ par l'Université hébraïque de Jérusalem, Pfizer et John W. Huffman, ces produits comportent désormais des centaines de molécules et sont présents sur le marché des drogues illicites. Les cannabinoïdes synthétiques ne sont pas détectables par dépistage immunologique des drogues de rue ni par le Centre de toxicologie du Québec ou le laboratoire de toxicologie du Centre hospitalier Sainte-Justine. Le Centre de toxicologie du Québec peut trouver un nombre très limité de ces nouvelles molécules, notamment par chromatographie liquide puis par spectrométrie de masse dans un deuxième temps, si le dépistage général est peu concluant et que le degré de présomption clinique est élevé.

L'intoxication par les cannabinoïdes donne plus fréquemment un tableau d'agitation et de tachycardie et peut être associée à des effets indésirables comme des accidents vasculaires cérébraux, des convulsions, des infarctus du myocarde, de la rhabdomyolyse, de l'insuffisance rénale et des psychoses⁶. La prise en charge se résume principalement à offrir un traitement de soutien comprenant une réplétion volémique et l'administration de benzodiazépines⁶.

CONCLUSION

Les tests de première ligne dont disposent les cliniciens en milieu hospitalier ont peu évolué au cours de la dernière décennie malgré une diversification accélérée du marché illicite des drogues de rue pendant la même période.

Les tests de dépistage immunologiques de drogues dans l'urine les plus utilisés servaient à l'origine à faire du criblage à haut débit en milieu de travail. Conçus pour ratisser large, ils nécessitent l'élimination des faux positifs par une étape de confirmation subséquente. Si leur sensibilité peut parfois être insuffisante, voire inexistante, pour détecter des substances d'intérêt, certains tests peuvent au contraire donner des résultats positifs pendant des jours ou des semaines. Malgré leurs limites, ils sont fréquemment employés en milieu hospitalier à des fins diagnostiques. Il faut tenir compte de ces limites avant de les prescrire et d'en interpréter les résultats de manière à en optimiser leur utilité clinique. Il est ainsi d'autant

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Les tests de dépistage immunologiques sont peu sensibles, peu spécifiques, sujets à de faux négatifs et positifs et ne permettent pas l'identification précise d'une substance.
- ▶ La fenêtre de détection varie grandement d'un immuno-essai à l'autre et d'une substance ciblée à une autre pour un même test, ce qui complique l'interprétation du résultat.
- ▶ La plupart des nouvelles drogues de synthèse sont indétectables par un test immunologique. Leur identification requiert le recours à la spectrométrie de masse.

plus recommandé de s'informer auprès des professionnels de laboratoire sur les tests disponibles localement ou sur ceux qu'offrent les laboratoires spécialisés. Rien ne vaut une évaluation appropriée des toxidromes pour cibler les molécules possiblement en cause dans le tableau clinique d'un patient (voir le tableau de l'article de M^{me} Joannie Leblanc et du D^r Guillaume Lacombe, intitulé « Un appel au centre antipoison : l'évaluation initiale du risque toxicologique », dans le présent numéro). //

Date de réception : le 21 mai 2020

Date d'acceptation : le 13 septembre 2020

M. Nicolas Caron et la D^{re} Maude St-Onge n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reisfield GM, Webb FJ, Bertholf RL et coll. Family physicians' proficiency in urine drug test interpretation. *J Opioid Manag* 2007 ; 3 (6) : 333-7.
2. Magnani B, Kwong TC, McMillin GA et coll. *Clinical toxicology testing: a guide for laboratory professionals*. 2^e éd. Northfield : College of American Pathologists ; 2020. p. 37-9.
3. Archambault B, Deveaux M, Flannagan R et coll. *Guidelines for the forensic analysis of drugs facilitating sexual assault and other criminal acts*. New York : ONU ; 2011. 48 pages.
4. Cannaert A, Ambach L, Blanckaert P et coll. Activity-based detection and bioanalytical confirmation of a fatal carfentanil intoxication. *Front Pharmacol* 2018 ; 15 (9) : 486.
5. Goodwin RS, Darwin WD, Chiang CN et coll. Urinary elimination of 11-Nor-9-carboxy-9-tetrahydrocannabinol in cannabis users during continuously monitored abstinence. *J Anal Toxicol* 2008 ; 32 (8) : 562-9.
6. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D et coll. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol* 2016 ; 54 (1) : 1-13.
7. Chennapan K, Mullinax S, Anderson E et coll. Medical screening of mental health patients in the emergency department: a systematic review. *J Emerg Med* 2018 ; 55 (6) : 799-812.
8. Nazarian DJ, Broder JS, Thiessen MEW et coll. Clinical policy: critical issues in the diagnosis and management of the adult psychiatric patient in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2017 ; 69 (4) : 480-98.
9. Krasowski MD, Pizon AF, Siam MG et coll. Using molecular similarity to highlight the challenges of routine immunoassay-based drug of abuse/toxicology screening in emergency medicine. *BMC Emergency Med* 2009 ; 9 (5). DOI : 10.1186/1471-227x-9-5.

INDEX DES ANNONCEURS

FONDS FMOQ INC.

- ▶ Facturation48
- ▶ Investissement.....82

FORMATION PROFESSIONNELLE DE LA FMOQ

- ▶ Balado-caducée 81
- ▶ Congrès à venir Couv. IV
- ▶ Forfaits individuels.....70
- ▶ Formations en ligne récentes et à venir58
- ▶ Formations en ligne récentes et à venir (COVID).....54
- ▶ ITSS 18
- ▶ Odyssée TDAH64
- ▶ PADPC-FMQ Couv. III
- ▶ Thèmes de formation continue des prochains numéros du *Médecin du Québec*62
- ▶ Webinaires Résilience ii

CISSS DU BAS-SAINT-LAURENT

- ▶ Corporatif.....30

CNESST

- ▶ Corporatif.....22

LUNDBECK

- ▶ Trintellix.....4-5

LUPIN CANADA

- ▶ Zaxine..... Couv. II

LUSSIER DALE PARIZEAU

- ▶ Services.....27

TEVA

- ▶ Respiclick 28-29