

Bulletin d'information toxicologique



VOLUME 34, NUMÉRO 1

Juin 2018

Sommaire

| | |
|---|----|
| Numéro thématique sur les toxidromes | 1 |
| Prise en charge du syndrome sérotoninergique | 8 |
| Syndrome cholinergique traité par le tropicamide | 16 |
| La dexmédétomidine dans le traitement adjuvant du toxidrome anticholinergique | 21 |
| Réponses du toxiquiz..... | 26 |

Éditorial

Numéro thématique sur les toxidromes

Pierre-André Dubé, B. Pharm., Pharm. D., M. Sc., C. Clin. Tox.
Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Anne-Éricka Vermette-Marcotte, M.D., FRCPC
Urgentologue, pharmacologue et toxicologue clinique, Hôpital Anna-Laberge

Le diagnostic d'une intoxication se fait de plusieurs façons : il faut effectuer une anamnèse, procéder à un examen physique complet et réaliser certains examens de laboratoire ainsi que certaines épreuves diagnostiques. Certes, plus le diagnostic sera précis, plus il sera possible de traiter le patient intoxiqué de façon optimale. Toutefois, comme un patient intoxiqué est souvent peu fiable, le clinicien doit tenter d'obtenir les antécédents médicaux et pharmacologiques complets en utilisant d'autres sources d'information : dossier de santé électronique, archives médicales, piluliers, bouteilles de pilules ou seringues trouvées près de la personne intoxiquée, pharmacies communautaires, conjoint, amis, famille, collègues de travail, témoins, policiers, ambulanciers, etc. Bref, le clinicien doit jouer au détective!

Afin d'aider les cliniciens dans le diagnostic des intoxications, deux toxicologues médicaux, Mofenson et Greensher, ont contracté au début des années 1970 les mots *toxique* et *syndrome* afin de former le terme *toxidrome*. Leur objectif : créer un terme leur permettant de décrire les syndromes survenant généralement dans la pratique de la toxicologie clinique [1].

Un *toxidrome* est en fait un regroupement de signes et de symptômes qui caractérisent une intoxication par une classe spécifique de substances toxiques. Suivant l'examen physique complet d'un patient intoxiqué, le clinicien sera peut-être en mesure d'identifier un toxidrome et potentiellement la substance ou la classe de substances causant le plus probablement la symptomatologie [2]. Le tableau 1 présente d'ailleurs un résumé des toxidromes classiques.

Tableau 1 Résumé des toxidromes classiques [2-5]

| Toxidrome | TA | FC | FR | T° | Pupilles | Périst. | Diaph. | État mental | Présentation clinique | Substances en cause |
|---|-------|-------|-------|-------|--|---------|--------|--|---|--|
| Anticholinergique (Patient <i>SEC</i> et <i>CHAUD</i>) | ~/↑ | ↑ | Δ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | Délirium, agitation, hallucinations visuelles (dites lilliputiennes) | ↑ ROT, muqueuses sèches, bouffées congestives, rétention urinaire, parfois convulsions, arythmies | Antihistaminiques, antiparkinsoniens, antipsychotiques, antidépresseurs, antispasmodiques, atropine, ipratropium, <i>datura stramonium</i> |
| Cholinergique (Patient <i>MOUILLÉ</i>) | m : ↓ | m : ↓ | m : ↑ | ~ | m : ↓ | ↑ | m : ↑ | Normal à dépression | <u>Effets muscariniques (m) :</u> Incontinence, V, D, larmoiements, salivation, bronchorrhée, bronchospasme, crampes | Pilocarpine Inhibiteurs des cholinestérases : <ul style="list-style-type: none"> ■ Pesticides : organophosphorés, carbamates ■ Physostigmine ■ Rivastigmine, galantamine, donépézil |
| | n : ↑ | n : ↑ | n : ↑ | n : ↑ | <u>Effets nicotiniques (n) :</u> Faiblesse, confusion, hyperglycémie, fasciculations, hyperréflexie puis hyporéflexie, paralysie, convulsions | | | | | |
| Sympathomimétique (Patient <i>STIMULÉ</i> , <i>CHAUD</i> et <i>HUMIDE</i>) | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ~/↑ | ↑ | Agitation, délirium, logorrhée | ↑ ROT, mvts peu spécifiques, tremblements, convulsions, céphalée, piloérection, arythmies, syndrome coronarien aigu | Amphétamine, caféine, cocaïne, méthamphétamine, pseudoéphédrine, sels de bain ou engrais pour plante (MDPV, méphédronne, alpha-PVP) |
| Sérotoninergique | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | Agitation | ↑ ROT, clonus, nystagmus horizontal, hypertonie musculaire, tremblements, frissons, D, vertiges, tachycardie, bruxisme | Agents sérotoninergiques (antidépresseurs ISRS/ISRN, bleu de méthylène, IMAO, antipsychotiques, triptans), interactions (ex. : oxycodone + tramadol), opioïdes, amphétamines, cocaïne, LSD, millepertuis |
| Neuroleptique malin | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ~ | ~/↓ | ↑ | Stupeur, mutisme, alerte aux stimuli | ↓ ROT, myoclonies, rigidité musculaire grave diffuse | Antagonistes de la dopamine (antipsychotiques typiques et atypiques) |

Tableau 1 : Résumé des toxidromes classiques [2-5] - suite

| Toxidrome | TA | FC | FR | T° | Pupilles | Périst. | Diaph. | État mental | Présentation clinique | Substances en cause |
|--|----|----|----|-----|----------|---------|--------|---|--|---|
| Sédatif-hypnotique (Patient <i>RALENTI</i>) | ↓ | ↓ | ↓ | ~/↓ | Δ | ↓ | ~ | Dépression, confusion, somnolence | ↓ ROT, ataxie, ralentissement psychomoteur, mydriase fixe** | Alcools, antihistaminiques, benzodiazépines, barbituriques, zopiclone, zolpidem |
| Opiöide (Patient <i>RALENTI</i>) | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ~ | Dépression, confusion, somnolence | ↓ ROT, ralentissement psychomoteur, œdème pulmonaire (parfois) | Buprénorphine, codéine, fentanyl, héroïne, hydrocodone, hydromorphone, mépéridine, méthadone, morphine, oxycodone, tapentadol, tramadol |
| Sevrage : Sédatif-hypnotique | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | Agitation, désorientation, hallucinations | Tremblements, convulsions | Syndrome de sevrage |
| Sevrage : Opiöides | ↑ | ↑ | ~ | ~ | ↑ | ↑ | ↑ | Normal, anxiété | V, D, rhinorrhée, piloérection, bâillements | Syndrome de sevrage |

Δ : Variable selon le cas

↑ : Augmentation,

↓ : Diminution

~ : Changement peu probable

m : Effets muscariniques

n : Effets nicotiniques

D : Diarrhée

Diaph. : Diaphorèse

FC : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

Périst. : Péristaltisme

ROT : Réflexe ostéotendineux

T° : Température corporelle

TA : Tension artérielle

V : Vomissements

** : La mydriase fixe s'applique plus particulièrement aux antihistaminiques ainsi qu'aux barbituriques.

Réalisé par : Pierre-André Dubé, pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Dernière révision : 2018-04-25

Comme le montre le tableau 1, les toxidromes ont comme caractéristique commune d'être uniquement reconnaissables par leurs manifestations cliniques. Bien que ce soit en général un diagnostic initial, aucun examen de laboratoire, aucune radiographie et aucune imagerie médicale ne sont nécessaires pour identifier un toxidrome. Toutefois, ceux dits classiques sont peu fréquents, car une proportion importante est d'origine mixte. Le concept du toxidrome est tout de même très utile dans le cas, entre autres, d'une présentation clinique, de la formulation d'un cadre d'évaluation et dans l'établissement d'un plan de traitement. En outre, même si certains patients présentent des toxidromes dits classiques, d'autres subissent des toxidromes partiels. Reste que ces syndromes incomplets peuvent tout de même fournir au moins une piste vers le bon diagnostic. Ainsi, la mépéridine (péthidine) n'induit pas de myosis comparativement aux autres opioïdes. Cependant, il est important de comprendre que les présentations partielles – en particulier en présence de xénobiotiques multiples – n'impliquent pas nécessairement une intoxication moins grave. Par conséquent, ces présentations sont d'une importance comparable à apprécier. Par exemple, un bêtabloqueur peut masquer une tachycardie qui serait associée à un sympathomimétique ou à un anticholinergique.

Mis à part les toxidromes dits classiques décrits ci-dessus, il existe des toxidromes spécifiques d'agents chimiques pouvant être utilisés de façon malveillante ou encore comme armes chimiques. Il faut noter qu'il existe aussi des agents biologiques (toxines) employés comme armes de guerre, mais le présent éditorial traitera uniquement des agents chimiques. Ces agents, qui sont plutôt fabriqués de façon clandestine, se distinguent, entre autres choses, par le fait qu'ils se composent de xénobiotiques habituellement non employés comme pharmacothérapies conventionnelles; les scientifiques en connaissent donc beaucoup moins sur leur toxicodynamique et leur présentation clinique.

Par ailleurs, la fréquence et la complexité des attaques terroristes dans le monde semblent être à la hausse depuis quelques années. En 2016 seulement, il y a eu plus de 13 400 attentats terroristes tuant plus de 34 000 personnes [6]. Étant donné la tenue du G7 ainsi que de plusieurs autres événements de masse au Québec au cours des prochains mois (notamment des festivals de musique et des événements sportifs), il

importe que les professionnels de la santé soient informés de potentiels incidents auxquels ils pourraient devoir faire face.

Les experts qui ont créé l'*Advanced Hazmat Life Support* (AHLS) décrivent cinq toxidromes apparaissant à la suite d'une exposition à des produits dangereux (*hazardous materials* - HAZMAT), soit les gaz irritants, les agents asphyxiants, les agents cholinergiques, les agents corrosifs et les hydrocarbures [7]. Le tableau 2 présente d'ailleurs un résumé de ces toxidromes. De même, l'identification de toxidromes lors d'un incident de masse, c'est-à-dire un incident où il y a plusieurs victimes comme lors d'une attaque terroriste, joue un rôle important dans la prise en charge des patients et la protection du personnel aidant. En effet, cette identification permet non seulement de reconnaître la classe de l'agent en cause, mais aussi de savoir quel type de décontamination il serait nécessaire d'entreprendre et quel type de protection devrait utiliser le personnel aidant. Aussi, l'identification des toxidromes permet de déterminer si un antidote est requis [6]. Connaître les toxidromes HAZMAT facilite donc, lors d'une situation qui est souvent chaotique et lors de laquelle il y a plusieurs victimes à évaluer sur courte période de temps, une prise en charge plus efficace et sécuritaire [6].

D'autres outils d'aide à l'intention des professionnels ont été créés afin de permettre à ces professionnels d'intervenir adéquatement lors d'expositions à des agents dangereux :

- Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont mis en ligne un guide de réponse en santé publique au sujet du terrorisme biologique et chimique [\[https://emergency.cdc.gov/documents/planning/planningguidance.pdf\]](https://emergency.cdc.gov/documents/planning/planningguidance.pdf).

- L'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) a conçu et mis en ligne des lignes directrices à l'usage des professionnels de la santé prenant en charge les expositions aiguës aux agents chimiques, soit des lignes directrices concernant la décontamination des victimes, la protection du personnel devant prendre en charge les victimes, la communication avec d'autres professionnels, le transport efficace des patients vers un établissement médical, l'évaluation médicale et le traitement des victimes.
[\[https://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/index.asp\]](https://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/index.asp).
- La National Library of Medicine (NLM) a mis au point une application destinée aux appareils mobiles nommée *Wireless Information System for Emergency Responders* ou WISER. Ce système a été conçu pour soutenir les intervenants d'urgence lors d'incidents causés par des matières dangereuses.
[\[https://wiser.nlm.nih.gov/\]](https://wiser.nlm.nih.gov/)

Tableau 2 Résumé des toxidromes HAZMAT* [6-7]

| Toxidrome | Principale voie d'exposition | Organe cible | Toxicodynamique principale | Présentation clinique | Substances en cause |
|----------------------|--------------------------------------|---|--|---|---|
| Gaz irritant | Inhalation | Voies respiratoires supérieures et inférieures | Effet irritant et corrosif local causé par la dissolution plus ou moins rapide de l'agent dans l'eau des surfaces avec lesquelles il entre en contact. <u>Très hydrosoluble</u> Dissolution : rapide Surfaces atteintes : muqueuses, voies respiratoires supérieures <u>Intermédiairement hydrosoluble</u> Dissolution : intermédiaire Surfaces atteintes : muqueuses, voies respiratoires supérieures et inférieures <u>Légèrement hydrosoluble</u> Dissolution : lente Surfaces atteintes : membranes alvéolo-capillaires des poumons | Irritation des muqueuses, dysphonie ou aphonie, stridor Bronchospasme, dyspnée Oedème pulmonaire non cardiogénique retardé/Syndrome de détresse respiratoire aiguë (surtout avec les agents légèrement hydrosolubles) | <u>Très hydrosoluble</u> Ammoniac, formaldéhyde, chlorure d'hydrogène, dioxyde de soufre <u>Intermédiairement hydrosoluble :</u> Chlore <u>Légèrement hydrosoluble</u> Dioxyde d'azote, phosgène |
| Asphyxiant | Inhalation | Système cardiovasculaire Système nerveux central | <u>Asphyxiant simple</u> Réduction de la concentration en oxygène dans l'air ambiant, ce qui diminue l'apport en oxygène vers les poumons. <u>Asphyxiant systémique</u> Interférence avec le transport de l'oxygène dans le sang ou avec l'utilisation de l'oxygène dans d'autres tissus. | Tachycardie, ischémie myocardique, arythmies cardiaques, arrêt cardiaque Céphalée, étourdissements, confusion, agitation, convulsions, état comateux, décès Possible irritation des muqueuses et possible détresse respiratoire | <u>Asphyxiant simple</u> Dioxyde de carbone <u>Asphyxiant systémique</u> Acrylonitrile, monoxyde de carbone, azoture d'hydrogène, cyanure d'hydrogène, sulfure d'hydrogène, nitrite d'isobutyle |
| Corrosif | Contact cutané et avec les muqueuses | Voies respiratoires Système cardiovasculaire | Effet irritant et corrosif local, qui provoque des brûlures chimiques de la peau et des muqueuses exposées. | Irritation et brûlures de la peau et des muqueuses, nécrose de coagulation, nécrose de liquéfaction | <u>Acides</u> Acide chlorhydrique, acide nitrique, acide sulfurique, etc. <u>Bases</u> Hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de sodium, etc. |
| Hydrocarbures | Inhalation de gaz et de vapeurs | Système cardiovasculaire Système nerveux central | 1) Asphyxie simple 2) Somnolence au point de narcose 3) Diminution du seuil d'excitabilité cardiaque, en particulier s'il y a une augmentation de la présence des catécholamines endogènes ou exogènes. | Hypoxémie Stupeur, coma Arythmies cardiaques ventriculaires, arrêt cardiaque | Butane, chloroforme, essence, méthane, perchloroéthylène, propane |

* Pour des détails concernant le toxidrome cholinergique, voir le tableau 1.

Somme toute, connaître les divers toxidromes peut s'avérer utile aux cliniciens. D'ailleurs, dans le présent numéro du *Bulletin*, vous pourrez parcourir des articles portant sur divers toxidromes. Le premier article décrit deux cas de toxicité sérotoninergique répertoriés par le Centre antipoison du Québec, alors que le deuxième se penche sur le cas d'un jeune garçon d'une région isolée d'Haïti traité pour un toxidrome cholinergique. Enfin, le dernier article critique une étude sur l'utilisation en pédiatrie de dexmédétomidine comme thérapie adjuvante.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Mofenson HC, Greensher J. The unknown poison. *Pediatrics*. 1974;54(3):336-42.
- 2) Pizon AF, Yanta JH, Swartzentruber GS. The diagnostic process in medical toxicology. Dans : Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, rédacteurs. *Critical care toxicology*. Springer International Publishing; 2016. p. 1-13.
- 3) Gordon MF, Leder N. Chapter 18 - Serotonin syndrome. Dans : *Movement disorder emergencies diagnosis and treatment - Current clinical neurology*. 2^e éd. New York : Humana Press; 2013. p. 217-38.
- 4) Caroff SN, Mann SC, Sullivan A, Campbell EC. Chapter 4 - Neuroleptic malignant syndrome. Dans : *Movement disorder emergencies diagnosis and treatment - Current clinical neurology*. 2^e éd. New York : Humana Press; 2013. p. 43-56.
- 5) Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Initial evaluation of the patient: vital signs and toxic syndromes. Dans: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 10^e éd. [En ligne]. New York : McGraw-Hill Education; 2015 (consulté le 24 mai 2018). Disponible : accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1108423764
- 6) Ciottone GR. Toxidrome recognition in chemical-weapons attacks. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1611-20.
- 7) Walter FG, Schauben JL, Klein R, Thomas RG. *AHLS provicer manual*. University of Arizona; 2014.

Clinique

Prise en charge du syndrome sérotoninergique

Isabelle Bilodeau, Pharm. D.
Stagiaire en toxicologie clinique, INSPQ
Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Université Laval

Olivier Jacques-Gagnon, B. Sc. inf., CSPI
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN

Pierre-André Dubé, B. Pharm., Pharm. D., M. Sc., C. Clin. Tox.
Pharmacien-toxicologue, INSPQ

* Pour prendre connaissance de la présentation en ligne :

- https://youtu.be/qbjdK5_Hkw8
- www.inspq.qc.ca/sites/default/files/toxicologie-clinique/bit/bit_v34_n1_clinique_ppt-narre.pdf

Résumé

Le *syndrome sérotoninergique* résulte d'une toxicité sérotoninergique. Il est souvent causé par la combinaison de médicaments ou d'autres substances agissant sur la synthèse ou le métabolisme de la sérotonine ou encore sur sa relâche ou sa recapture au niveau de la synapse. Quoique la plupart des cas rapportés se résolvent simplement par le retrait des agents en cause, certains agents peuvent entraîner de graves complications, voire le décès du patient, si le problème n'est pas rapidement diagnostiqué et pris en charge. C'est pourquoi il importe que les professionnels de la santé soient au fait des symptômes à surveiller chez leurs patients et de la façon optimale de prendre en charge ce type de toxicité. Les deux cas de syndrome sérotoninergique dont il est question dans le présent article ont été suivis par le Centre antipoison du Québec.

Introduction

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur de type monoamine. Elle joue un rôle dans différentes fonctions physiologiques importantes, notamment l'appétit, les émotions, le mouvement, l'impulsivité, l'agressivité, le cycle éveil-sommeil, la thermorégulation et les comportements sexuels [1,2]. Le *syndrome sérotoninergique* survient lors d'une accumulation de ce neurotransmetteur dans le cerveau en raison d'une augmentation de sa synthèse ou de sa libération, ou en raison d'une diminution de son métabolisme ou de sa recapture. L'accumulation de ce

neurotransmetteur dans les synapses entraîne une augmentation de la fréquence de stimulation des récepteurs sérotoninergiques [3]. Le *syndrome sérotoninergique* se caractérise par une triade de symptômes, soit une altération de l'état mental (confusion, délire, agitation), une hyperactivité autonome (tachycardie, hypertension, hypersudation, diarrhée, hyperthermie) et des anomalies neuromusculaires (tremblements, frissons, hyperréflexie, akathisie, mydriase) [3–5]. De plus, l'intensité et la gravité des symptômes ont tendance à évoluer selon un continuum. Ainsi, lorsque le syndrome a une intensité faible à modérée, il inclut généralement des symptômes comme un manque de coordination, des tremblements et de la confusion. S'il a une intensité de modérée à élevée, le syndrome comprend plutôt des symptômes comme l'hyperthermie, des myoclonies et de la diarrhée [3,6,9]. Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique d'une intensité plus élevée peut entraîner de la rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée, une acidose métabolique, des convulsions, une insuffisance rénale aiguë, une détresse respiratoire et un état de choc; le syndrome peut alors s'avérer mortel s'il n'est pas rapidement pris en charge [3,6,10]. De fait, selon les estimations, de 2 à 12 % des cas graves de syndrome sérotoninergique seraient fatals [11].

Afin de mieux comprendre le syndrome, la section suivante décrit deux cas récents de toxicité sérotoninergique répertoriés par le Centre antipoison du Québec (CAPQ).

Descriptions de cas

Cas 1

Une femme de 41 ans n'ayant aucun antécédent médical a été trouvée inconsciente, et a aussitôt été dirigée vers un hôpital. Elle aurait potentiellement ingéré 3,84 g de citalopram, 22,5 g de bupropion, 10 mg de lorazépam, 217,5 mg de zopiclone, 30 mg de clonazépam et 6,75 mg de lévothyroxine, soit les médicaments de son mari en plus des siens. À son arrivée à l'urgence, elle convulse et présente une importante rigidité des membres inférieurs ainsi que des clonies. Même si elle a ingéré une dose importante de benzodiazépines, elle reçoit 4 mg de lorazépam pour le contrôle des convulsions. Elle est alors intubée et ventilée, puis l'équipe soignante commence à lui administrer par

perfusion du propofol. À ce moment, sa tension artérielle (TA) est de 98/50 mmHg et sa fréquence cardiaque (FC) est de 80 battements par minute (bpm). L'équipe soignante observe un QTc allongé de 518 millisecondes (ms) à l'électrocardiogramme. La patiente a une éthanolémie de 59,8 mmol/L, et ses ions sont normaux. De même, elle est en acidose respiratoire avec un pH à 7,28, une pCO₂ à 54 et des HCO₃⁻ à 24. Toutefois, elle ne présente pas d'hyperthermie. Afin de discuter de la conduite optimale à adopter, son médecin traitant contacte le CAPQ. Le professionnel du CAPQ avec qui le médecin discute lui recommande d'administrer à la patiente du charbon de bois activé (CBA) si le tube nasogastrique est bien positionné. Comme c'est le cas, une dose de CBA lui est donc administrée.

Le lendemain, la patiente n'a pas de nouvel épisode de convulsions, mais présente encore des clonies inducibles; la sédation est donc maintenue. Lors de l'examen, sa TA est de 152/98 mmHg, sa FC de 85 bpm et le QTc est de 451 ms. Ses ions sont normaux, mais du magnésium est tout de même administré pour diminuer le risque d'un allongement du QTc. En soirée, la patiente a un pic d'hyperthermie à 38,2 °C.

Au jour 3, la patiente est extubée et éveillée. L'équipe soignante constate alors une diminution des clonies des membres inférieurs. Le QTc reste néanmoins allongé à 497 ms en raison d'une hypokaliémie (potassium à 2,9 mmol/L) qui est rapidement corrigée. À cause de l'hyperthermie, un bilan septique est effectué. La radiographie pulmonaire montre de petits infiltrats aux poumons, c'est pourquoi l'équipe de soins administre à la patiente de la ceftriaxone. Au jour 5, lors de son dernier suivi, le CAPQ note que la patiente a été transférée en psychiatrie, qu'elle est stable sur le plan physique et n'a plus de symptômes d'intoxication. Le personnel de soin prévoit effectuer un contrôle de la fonction thyroïdienne dès le lendemain en raison de la surdose initiale de lévothyroxine.

Cas 2

Un homme de 39 ans pesant 85 kg, qui n'a aucun antécédent médical, est conduit à l'hôpital. Apparemment, il aurait ingéré volontairement 7 500 mg de venlafaxine XR; il s'agit de ses propres médicaments. À son arrivée à l'hôpital, sa FC est de 130 bpm, sa TA de 185/124 mmHg et le QTc est de 444 ms. De même, son pH sanguin est de 7,48, la pCO₂ à 34 et les HCO₃⁻ à 25.

Puis, le patient convulse et reçoit une dose de lorazépam. À ce moment, le médecin décide de contacter le CAPQ afin de discuter de la pertinence d'administrer du CBA, dans ce contexte, ainsi que de la sécurité liée à l'administration de ce produit. Le CAPQ lui conseille alors de privilégier l'administration précoce de CBA postintubation étant donné le risque d'aspiration lors d'une administration par la bouche. De plus, une perfusion de nitroprussiate de sodium a permis le contrôle de la tension artérielle. Enfin, lorsque le personnel soignant mesure la TA du patient 13 heures postingestion, il note qu'elle est de 130/90 mmHg.

Le lendemain, plus de 24 heures après l'ingestion des médicaments, la température buccale du patient grimpe jusqu'à 39,2 °C. Des mesures de refroidissement externes sont alors appliquées et permettent de contrôler la température en 5 heures. En après-midi, le patient convulse de nouveau et devient hypertonique, ce qui compromet la ventilation. Il doit alors recevoir un agent curarisant, le rocuronium. L'équipe soignante lui administre aussi une dose unique de 12 mg de cyproheptadine par le tube naso-gastrique. Lors de son suivi, le CAPQ note que du fentanyl est utilisé comme sédation continue postintubation. Le personnel du CAPQ formule à ce moment la recommandation de cesser l'administration de cet agent, considérant le risque accru de toxicité sérotoninergique liée à l'association de venlafaxine et de fentanyl. Conséquemment, l'équipe de soins augmente la dose de midazolam et entame l'administration de propofol. Vers 16 heures, la TA du patient est de 160/104 mmHg et sa FC est de 140 bpm. L'équipe soignante effectue alors un contrôle du QTc (459 ms) de même que des gaz, des lactates et des ions. L'administration de chlorure de potassium est nécessaire pour contrôler la faible concentration sérique de potassium. Les gaz indiquent un pH de 7,18, une pCO₂ de 59 et des HCO₃⁻ de 22. Quant à la créatine kinase, elle est normale.

Au jour 3, la température corporelle du patient est de 37 °C, ce qui justifie la cessation des mesures de refroidissement externes. Sa TA descend pour sa part à 96/58 mmHg. Toutefois, le patient présente deux épisodes d'hypoglycémie de 3,4 mmol/L, qui sont corrigés avec du dextrose 10 %. Le lendemain, le patient a de nouveau de basses glycémies (3,9 mmol/L). Son électrocardiogramme est évalué toutes les 4 heures de même que ses ions et les gaz. Le pH sanguin du patient

est quant à lui de 7,34, la pCO_2 de 38 et les HCO_3^- de 21. Enfin, sa glycémie est suivie toutes les heures.

Au jour 5, le patient présente de nouveau de la fièvre (39,2 °C) et convulse. Aussi, le personnel soignant entame un traitement antibiotique en raison d'un diagnostic de pneumonie d'aspiration. Pendant la journée, le patient a plusieurs autres épisodes d'hypoglycémie, et de l'octréotide lui est donc administré. Lors du suivi téléphonique, toutes ces interventions avaient permis de stabiliser les signes vitaux du patient (TA : 140/65 mmHg, FC : 83 bpm). Au jour 8, le patient est toujours intubé et ne répond pas aux ordres simples, mais il est maintenant hémodynamiquement stable. De même, les gaz et les ions se sont normalisés. Le CAPQ arrête donc son suivi.

Discussion

Peu de données existent sur la prévalence du syndrome sérotoninergique [6]. Toutefois, ce syndrome survient surtout dans des cas de surdose de médicament, comme dans les cas présentés ici, mais il peut également se développer lors de la combinaison d'au moins deux agents sérotoninergiques administrés à des doses thérapeutiques ou lors de la présence d'une interaction médicamenteuse [8,10,12]. Dans quelques rares cas, certains auteurs rapportent une toxicité lors de l'utilisation d'un seul médicament à dose thérapeutique [3,6]. La toxicité sérotoninergique se manifeste généralement peu de temps après l'introduction d'une nouvelle molécule ou lors d'une augmentation de la dose administrée [3,6]. Toute molécule pouvant influencer la quantité de sérotonine dans la synapse peut causer ou précipiter un syndrome sérotoninergique, que ce soit par une augmentation de la synthèse ou de la libération de la sérotonine, par une diminution de son métabolisme ou de sa recapture neuronale, ou par un effet agoniste direct des récepteurs [6]. Des médicaments comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), incluant notamment le citalopram, la fluoxétine et la paroxétine, sont souvent mis en cause dans les rapports de cas, surtout en raison de la fréquence à laquelle ils sont prescrits [6]. D'autres classes thérapeutiques peuvent également être mises en cause, notamment les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) comme le moclobémide, la phénelzine et le bleu de méthylène [14–18]; les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

comme la venlafaxine et la desvenlafaxine; les triptans comme l'élétriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan [2,6,10]; certains opioïdes comme le tramadol et le fentanyl [13] ainsi que certains antinauséeux comme l'ondansétron et le granisétron [19]. De même, les drogues stimulantes comme le 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA) ou les amphétamines de même que certains produits de santé naturels et médicaments en vente libre (dont le sirop à base de dextrométhorphan) peuvent également être suspectés [6,8,20-22]. Aussi, les caractéristiques des substances consommées peuvent influencer sur la présentation des symptômes. Dans le premier cas décrit ci-dessus, la patiente a pris du bupropion, un IRSN ayant un effet stimulant sur le système nerveux central et des propriétés convulsives à des doses supérieures à 300 mg pendant une période de 24 heures [6,23]. Le citalopram peut également induire des convulsions à des doses supérieures à 600 mg, et cela sans nécessairement impliquer un syndrome sérotoninergique [24,25]. Dans le deuxième cas décrit ici, la molécule en cause est la venlafaxine [6]; il s'agit d'un IRSN pouvant également induire des convulsions [6].

Comme le diagnostic du syndrome sérotoninergique est purement clinique et se base sur la symptomatologie du patient, ce syndrome peut aisément passer inaperçu ou être confondu avec une autre condition clinique, étant donné la non-spécificité des symptômes. Cette situation rend particulièrement difficile le diagnostic des syndromes d'intensité moins élevée, et leurs conséquences peuvent être banalisées [3,17].

La conduite clinique à adopter dépend de la gravité et de la rapidité de l'apparition des symptômes [10,26]. Toutefois, il est nécessaire d'interrompre l'administration de l'agent pharmacologique en cause dans tous les cas [3,6]. En général, le syndrome sérotoninergique se résorbe de lui-même en 1 à 3 jours lorsque son intensité est faible à modérée [27]. Lorsque son intensité est plus élevée, les soins de base visant une stabilité hémodynamique sont essentiels [5,17]. Les signes vitaux ainsi que la température corporelle doivent être étroitement surveillés et corrigés rapidement le cas échéant; des hypotensions ou des hypertensions de même que de la bradycardie ou de la tachycardie et de l'hyperthermie peuvent survenir dans plusieurs cas [5]. Une hydratation adéquate par voie intraveineuse de même que l'administration d'amines vasoactives

(norépinéphrine, épinéphrine, phényléphrine) peuvent être requises dans les cas où les paramètres hémodynamiques sont anormaux [5,6]. S'il y a de l'hyperthermie, des mesures de refroidissement standard peuvent être nécessaires. Du CBA peut être administré au patient lorsque son état de conscience le permet. Toutefois, il faut tenir compte du risque de convulsions associé à la toxicité sérotoninergique et du délai entre la prise du médicament et le début de la prise en charge du patient. Le CBA peut également être administré par tube naso-gastrique si le patient est intubé [28].

D'un point de vue pharmacothérapeutique, les benzodiazépines occupent une place importante dans le traitement de la toxicité sérotoninergique [3,5,29]. En plus de contribuer à diminuer l'hypertonie musculaire, elles pourraient avoir un rôle protecteur en inhibant de manière non spécifique la transmission sérotoninergique. D'un autre côté, la défaillance de plusieurs organes suivant une hyperthermie doit également être prévenue [3,5]. Pour ce faire, lorsque l'emploi des benzodiazépines ne suffit pas à contrôler l'hyperthermie, l'utilisation d'un bloqueur neuromusculaire non dépolarisant accompagné de ventilation mécanique est requise, puisque l'hyperthermie résulte de l'hyperactivité musculaire. Il faut toutefois éviter l'utilisation de la succinylcholine en raison du risque d'arythmie attribuable à l'hyperkaliémie résultant de la rhabdomyolyse [3,5,17].

Dans les cas de toxicité modérée à élevée, lorsque la vie du patient peut être en danger, les antagonistes sérotoninergiques comme la chlorpromazine, la cyproheptadine, l'olanzapine ou la rispéridone peuvent aussi être utilisés, bien que peu de données probantes soutiennent leur utilisation [30,31]. En effet, aucune méta-analyse, revue systématique ou étude prospective sur le traitement du syndrome sérotoninergique ne semble avoir été réalisée à ce jour [6,32].

Un des antagonistes mentionnés au paragraphe précédent, la cyproheptadine [5,6,30,33,34], est un bloqueur histaminique de première génération ayant des propriétés anticholinergiques en plus d'être un antagoniste non spécifique des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}. Il commence à agir de 1 à 2 heures après son administration, et, selon l'intensité de la toxicité, les symptômes disparaissent de 24 à 48 heures après le début du traitement par cet agent. D'ailleurs, une seule dose peut suffire pour

plusieurs patients [6]. Généralement, il est recommandé d'administrer par voie orale une dose de 12 mg de cyproheptadine, suivie de doses de 4 à 8 mg toutes les 6 heures. Ce dosage permet au médicament de se lier à 85 à 95 % des récepteurs sérotoninergiques [5]. Il faut souligner toutefois que la cyproheptadine n'est pas offerte dans un format permettant l'administration par voie parentérale, mais les comprimés peuvent être écrasés et administrés par un tube naso-gastrique, au besoin. De même, l'effet sédatif de cet agent peut être mis à profit dans les cas d'agitation. De fait, son efficacité est mentionnée dans quelques rapports de cas [30,35], mais sa valeur thérapeutique dans les cas plus graves reste à déterminer. Si du CBA a été administré préalablement, il est alors préférable d'opter pour un autre traitement pouvant être administré par voie parentérale, l'absorption du médicament pouvant alors être compromise.

La chlorpromazine a de son côté des effets antidopaminergiques, antimuscariniques et alpha-adrénergiques, mais est également un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}. Elle peut s'administrer tant par voie intramusculaire que par voie intraveineuse ou orale. Quoique certains rapports de cas mentionnent l'efficacité de ce médicament, la chlorpromazine est associée à des dystonies et à des cas d'hypotension nécessitant de l'hydratation intraveineuse, ce qui en fait un choix moins indiqué [3,5].

Pour ce qui est de l'olanzapine [36,37] et de la rispéridone, leur usage est rapporté dans la littérature scientifique, mais, paradoxalement, ces médicaments sont aussi la cause suspectée du syndrome sérotoninergique dans plusieurs rapports de cas [29,38-43]. Néanmoins, dans les cas décrits, l'olanzapine et la rispéridone étaient utilisées en concomitance avec des ISRS, ce qui peut être un facteur confondant [44]. Leur rôle dans la survenue du syndrome sérotoninergique reste alors controversé, mais il arrive que ces deux médicaments soient prescrits en clinique, en particulier l'olanzapine. Cette dernière a l'avantage de causer généralement moins d'effets indésirables anticholinergiques chez les patients et d'être plus accessible.

Conclusion

Bien que des mesures de prise en charge des toxicités sérotoninergiques existent et permettent de diminuer le risque de complications sérieuses, il est essentiel de miser d'abord sur la prévention du syndrome sérotoninergique. Cette prévention débute par l'éducation et par la sensibilisation des professionnels de la santé; ils doivent connaître les manifestations du syndrome sérotoninergique afin d'être en mesure de le reconnaître et d'intervenir rapidement, le cas échéant. Un des principaux défis des professionnels consiste à diagnostiquer ce syndrome, ses manifestations pouvant être confondues avec les effets indésirables intrinsèques des médicaments, notamment ceux de certains antidépresseurs. La prévention implique également la prudence lors de la prescription d'agents sérotoninergiques, surtout pour des patients plus âgés ou vulnérables, ou des patients qui prennent simultanément plusieurs médicaments (polypharmacie). Une augmentation graduelle de la dose des ISRS/IRSN est à privilégier, particulièrement chez les patients dont la fonction hépatique serait plus faible [5,6]. De plus, il est important de documenter les habitudes de consommation du patient et de lui enseigner à reconnaître les premières manifestations d'une toxicité sérotoninergique. Le patient sera alors plus à l'écoute des premiers symptômes et plus impliqué dans son traitement.

Remerciements

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers madame Marie-France Demers, pharmacienne clinicienne à l'Institut universitaire en santé mentale de Québec et professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, ainsi qu'à la docteure Maude St-Onge, directrice médicale du Centre antipoison du Québec, pour la révision du présent document ainsi que pour leurs précieux commentaires.

Toxiquiz

Question 1

Le syndrome sérotoninergique est caractérisé par :

- A. Une altération de l'état mental.
 - B. Une hyperactivité autonome.
 - C. Des anomalies neuromusculaires.
 - D. Toutes ces réponses.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Isabelle Bilodeau
Institut universitaire en santé mentale de Québec
Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale
2601, chemin de la Canardière
Québec (Québec) G1J 2G3
Courriel : isabelle.bilodeau.ciussscn@ssss.gouv.qc.ca

Références

- 1) Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 2007;187(6):361-5.
- 2) Sibley DR, Hazelwood LA, Amara SG. 5-hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. Dans : Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, éditeurs. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics.* 13^e éd. [En ligne]. New York : McGraw-Hill Education; 2017 [cité le 13 déc 2017]. Disponible : accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1147131085
- 3) Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1112-20.
- 4) Brown C.H. Drug-induced serotonin syndrome. *US Pharm.* 2010;35(11):HS16-HS21.
- 5) Frucht SJ. Chapter 18: Serotonin syndrome. Dans : *Movement disorder emergencies diagnosis and treatment.* New York : Humana Press; 2013.

- 6) Tisdale JE, Miller DA. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2^e éd. Bethesda : American Society of Health-System Pharmacists; 2010.
- 7) Byrd L. Serotonin syndrome: what is it? Causes, recognition, and management. *Geriatr Nurs N Y N*. 2010;31(5):387-9.
- 8) Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014;348:g1626.
- 9) Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. 2012;24(4):310-8.
- 10) Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):587-96.
- 11) Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GCJ, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2003;21(5):353-421.
- 12) Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. - PubMed - NCBI [En ligne]. [cité le 5 déc 2017]. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.acces.bibl.ulaval.ca/pubmed/26218943>
- 13) Coulombe A, Thiffault R. Le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. *Pharmactuel*. 2008;41(1):30-5.
- 14) Charbonneau A. Serotonergic toxicity resulting from a drug interaction between the methylene blue and serotonin reuptake inhibitors. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(4):335-45.
- 15) Grubb KJ, Kennedy JL, Bergin JD, Groves DS, Kern J.A. The role of methylene blue in serotonin syndrome following cardiac transplantation: a case report and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(5):e113-6.
- 16) Stanford SC, Stanford BJ, Gillman PK. Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: An update on a case report of post-operative delirium. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2010;24(10):1433-8.
- 17) Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(11):810-7.
- 18) Alerte : l'interaction avec le bleu de méthylène entraîne le syndrome sérotoninergique. Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada. 2015;15(8):3.
- 19) Gouvernement du Canada. [En ligne]. Le gouvernement du Canada; c2014. Nouvelle information sur l'innocuité : risque de syndrome sérotoninergique lié aux inhibiteurs de la sérotonine servant à traiter les nausées et les vomissements [cité 12 déc 2017]. Disponible : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39519a-fra.php>
- 20) Barceloux DG. Medical toxicology of drug abuse synthesized chemicals and psychoactive plants. Hoboken : John Wiley & Sons; 2012.
- 21) Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13):356-61.
- 22) Borrelli F, Izzo AA. Herb-dug interactions with St John's wort (*hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS J*. 2009;11(4):710.
- 23) Bupropion. Dans : DRUGDEX® [En ligne]. Ann Arbor : Truven Health Analytics; 2015 [consulté le 12 déc 2017]. Disponible : http://www.micromedexsolutions.com.acces.bibl.ulaval.ca/micromedex2/librarian/CS/1AB361/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD/LDSYNC/0AB026/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?SearchTerm=Bupropion+Hydrobromide&fromInterSaltBase=true&false=null&false=null&=null#close
- 24) Cuenca PJ, Holt KR, Hoefle JD. Seizure secondary to citalopram overdose. *J Emerg Med*. 2004;26(2):177-81.

- 25) Citalopram. Dans : POISINDEX® [En ligne]. Ann Arbor : Truven Health Analytics; 2015 [consulté le 18 déc 2017]. Disponible : http://www.micromedexsolutions.com/acces.bibl.ula.val.ca/micromedex2/librarian/CS/BF65E4/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C8E0A7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2120&contentSetId=134&title=CITALOPRAM+AND+RELATED+AGENTS&services=CITALOPRAM+AND+RELATED+AGENTS#.
- 26) Uddin MF, Alweis R, Shah SR, Lateef N, Shah Nawaz W, Ochani RK, et al. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: a review. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(9):OE05-OE07.
- 27) Lefebvre L, Tremblay P-Y. Le syndrome sérotoninergique lors d'intoxications aiguës. *BIT* [En ligne]. 2008 [cité le 7 déc 2017]; 24(1):1-8. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/le-syndrome-serotoninergique-lors-d-intoxications-aigues>
- 28) Charbon de bois activé - Toxicologie clinique [En ligne]. Institut national de santé publique du Québec [cité 12 déc 2017]. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/antidotes/charbon-de-bois-active>
- 29) Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(3):284-7.
- 30) Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med.* 1998;16(4):615-9.
- 31) Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med.* 1994;331(15):1021-2.
- 32) Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med.* 2004;62(9):309-13.
- 33) Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Wilson AA, DaSilva JD, Houle S. Cyproheptadine: a potent in vivo serotonin antagonist. *Am J Psychiatry.* 1997;154(6):884.
- 34) Cyproheptadine – Toxicologie clinique [En ligne]. Institut national de santé publique du Québec. [cité le 12 déc 2017]. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/antidotes/cyproheptadine>
- 35) McDaniel WW. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. *Ann Pharmacother.* 2001;35(7-8):870-3.
- 36) Olanzapine – Toxicologie clinique [En ligne]. Institut national de santé publique du Québec. [cité le 12 déc 2017]. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/antidotes/olanzapine>
- 37) Abstracts of the 2012 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 25 May–1 June 2012, London, UK. *Clin Toxicol.* 2012;50(4):273-366.
- 38) Isbister GK. Comment: combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. *Ann Pharmacother.* 2003;37(10):1531-2; author reply 1532-3.
- 39) Karki SD, Masood G-R. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. *Ann Pharmacother.* 2003;37(3):388-91.
- 40) Hamilton S, Malone K. Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(1):103-5.
- 41) Verre M, Bossio F, Mammone A, Piccirillo M, Tancioni F, Tortorella V, et al. Serotonin syndrome caused by olanzapine and clomipramine. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(1-2):41-5.

- 42) Chopra P, Ng C, Schweitzer I. Serotonin syndrome associated with fluoxetine and olanzapine. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2004;5(2):114-5.
- 43) Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;56(5):533-5.
- 44) Isbister GK, Downes F, Whyte IM. Olanzapine and serotonin toxicity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(2):241-2.

Décès

Syndrome cholinergique traité par le tropicamide

Roseline Miron Pichet, M.D., CMFC
Médecin de famille, Groupe de médecine familiale universitaire de Saint-Charles-Borromée, CISSS de Lanaudière
Professeur de clinique, Université Laval

Daniel Chouinard, M.D., CMFC
Médecin de famille, CSSS du Granit, CIUSSS de l'Estrie
Professeur d'enseignement clinique, Université de Sherbrooke

Ann-Sophie Maltais, M.D.
Résidente en neurologie, Université de Sherbrooke

Mirelle Gagnon-Gervais, B. Sc. inf.
Infirmière clinicienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Lenode Gracia, M.D.
Professeur associé, Haïti, Université de Sherbrooke

Résumé

Le traitement initial usuel du syndrome cholinergique comprend l'administration d'atropine intraveineuse. Le présent article fait toutefois état d'un cas de syndrome cholinergique traité temporairement par du tropicamide dans une région isolée d'un pays en développement. Ainsi, un enfant de 6 ans présentant un syndrome cholinergique s'est rendu dans un centre de santé d'Haïti. L'affection avait tout d'abord été traitée comme un sepsis, puis après quatre heures d'intervention, le diagnostic de syndrome cholinergique a été posé. En l'absence d'atropine, l'équipe de soins a administré au jeune patient 13 ml d'une solution ophtalmique de tropicamide de 1 % par voie intrarectale. L'amélioration initiale de la condition de l'enfant a permis son transfert dans un centre de soins plus avancés. Par la suite, une dose d'atropine lui a été administrée en raison de la réapparition des symptômes. Toutefois, 18 heures après l'administration du tropicamide et peu de temps après l'administration de l'atropine, l'enfant est décédé. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce décès, dont un probable effet de vieillissement et l'inefficacité de l'atropine utilisée. Par ailleurs, il faut noter que le cas décrit dans cet article est le premier cas de syndrome cholinergique traité par une médication ophtalmique anticholinergique rapporté dans la littérature scientifique. De fait, lorsque les ressources sont limitées, ou dans l'éventualité où se produirait un incident comportant un grand nombre de victimes et que l'atropine intraveineuse serait insuffisante ou indisponible, l'usage de cette solution de rechange pourrait être indiqué.

Introduction

Une intoxication causant un syndrome cholinergique est une urgence médicale [1-2]. La prise en charge initiale des patients qui en ont développé un comprend une décontamination, un traitement de soutien et l'administration d'un antidote, l'atropine [4]. Le présent article fait toutefois état du cas d'un enfant atteint d'un possible syndrome cholinergique de nature toxicologique, dont l'état s'est amélioré suivant l'administration de tropicamide intrarectal. Le choix s'était porté sur ce médicament, puisque l'atropine n'était pas disponible.

Cas clinique

Un enfant de 6 ans d'environ 20 kg se présente dans un centre de santé d'une région isolée d'Haïti, avec un tableau de vomissements et de diarrhées évoluant depuis une heure. À son arrivée, il a une toux productive, une tachypnée (fréquence respiratoire non mesurée), une tachycardie de 170 battements par minute, une tension artérielle systolique de 70 mmHg et une température axillaire normale. Toutefois, sa saturation en oxygène est impossible à déterminer. Sur le plan neurologique, l'enfant est somnolent, mais facile à éveiller; il répond aux stimuli verbaux et bouge bien ses quatre membres. Néanmoins, l'examen des pupilles n'a pas été pris en note. Initialement, le patient présentait une hyperémèse et avait des diarrhées abondantes qui dégageaient une odeur d'essence. L'enfant ainsi que sa famille niaient cependant la possibilité d'une ingestion toxique. Quant à la glycémie capillaire et à un test rapide permettant de détecter la malaria, soit les seuls tests paracliniques disponibles dans ce centre, ils se sont avérés normaux. Le patient est donc traité au départ pour un sepsis causé par une pneumonie ou une méningite. L'équipe médicale commence à donner de l'oxygène au jeune patient, effectue une réhydratation intraveineuse agressive et lui administre une antibiothérapie à large spectre.

Après quatre heures d'amélioration relative, l'état du patient se détériore subitement. Il développe une bronchorrhée et une hypersalivation, et présente une détérioration globale sur les plans respiratoire et neurologique. À ce moment, ses pupilles sont en myosis et ne réagissent pas. Le patient provenant d'un milieu agricole, l'équipe soignante pose un diagnostic de

syndrome cholinergique probable causé par une exposition à un insecticide.

Comme l'atropine et la pralidoxime ne sont pas disponibles, le personnel médical entame un traitement de soutien qui comprend des aspirations oropharyngées répétées ainsi qu'une ventilation artificielle par insufflation manuelle avec de l'oxygène d'appoint; ces mesures sont nécessaires pour maintenir la saturation au-dessus de 90 %. L'ampoule du laryngoscope étant brisée, une intubation endotrachéale est tentée à l'aide d'une lampe de poche, mais cela s'avère un échec. À ce moment, l'équipe traitante fait face à un problème de taille : le transfert vers un centre médical plus spécialisé situé à deux heures de route est nécessaire, mais impossible à organiser. En effet, il n'y a aucun cylindre d'oxygène pour le transport et aucun centre n'est disposé à venir chercher l'enfant.

Entre-temps, l'équipe médicale trouve une bouteille partiellement pleine d'une solution ophtalmique de tropicamide de 1 %. Devant la gravité de la situation et sans autre solution, l'équipe médicale à Haïti contacte le Centre antipoison du Québec afin d'obtenir un avis téléphonique. Bien qu'aucune indication n'appuie l'utilisation d'une solution ophtalmique de tropicamide dans ce contexte, le toxicologue du CAPQ suggère tout de même à l'équipe médicale d'administrer le contenu de la fiole (130 mg, soit environ 6,5 mg/kg) par voie intrarectale. Ce mode d'administration est privilégié afin d'éviter l'administration intraveineuse d'une solution non stérile. Très rapidement, une amélioration subjective de l'état respiratoire du patient et une diminution de sa tachycardie sont observées. Dix minutes après l'administration de la solution, les signes vitaux se normalisent, la bronchorrhée diminue grandement et les pupilles du patient reviennent à une grandeur normale en plus de réagir faiblement à la lumière. Puis, son état de conscience se normalise progressivement. L'administration d'oxygène et le soutien ventilatoire n'étant plus nécessaires, le patient peut être transféré vers un centre de référence.

Malheureusement, 18 heures après l'administration du tropicamide, l'état du patient se détériore. Il présente de nouveau une altération progressive de son état de conscience, une hypersalivation et des vomissements. À ce moment, l'équipe médicale du centre de référence lui administre une dose d'atropine de 4 mg par voie

intraveineuse. La bouteille d'atropine est toutefois expirée depuis déjà 2 ans. De plus, il n'y a pas de pralidoxime. Le patient décède rapidement par la suite.

Discussion

Un syndrome cholinergique est généralement observé lors d'une intoxication par des composés organophosphorés et des carbamates généralement utilisés comme insecticides [1-2]. Ces agents agissent en inhibant l'acétylcholinestérase, ce qui entraîne une accumulation excessive d'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques et nicotiques périphériques et centraux [1-2]. L'exposition aux organophosphorés peut causer une inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase, appelée *vieillessement*, prolongeant ainsi la toxicité de l'agent [1-2]. Les signes et les symptômes d'une intoxication prennent de quelques minutes à quelques heures avant d'apparaître, et peuvent durer de quelques jours à quelques semaines [1-2]. S'il se produit une intoxication par les composés organophosphorés et les carbamates, la personne intoxiquée présente généralement les signes suivants : un myosis, de l'hypersalivation, du larmolement excessif, une bronchorrhée, des diarrhées, une faiblesse musculaire et des fasciculations [1-2]. Aussi, le patient pourrait présenter de la bradycardie ou de la tachycardie. Souvent, il y a une odeur de solvant, puisque plusieurs solutions commerciales se servent des hydrocarbures comme solvant. Si elle n'est pas traitée, l'intoxication par les insecticides peut entraîner en quelques heures le décès du patient [1-2].

Avant d'intervenir auprès d'un patient présentant un syndrome cholinergique, il est primordial de procéder d'abord à une décontamination externe et de suivre les protocoles de protection personnelle afin d'éviter la contamination du personnel médical [1-2]. Ensuite, le patient peut être pris en charge. Cette prise en charge initiale consiste à sécuriser les voies respiratoires du patient [1-2]. De fait, sur 376 patients qui se sont présentés dans un hôpital sri lankais avec un tableau confirmé d'intoxication par les organophosphorés, 90 (24 %) ont dû être intubés [3]; la majorité de ces intubations (58 %) avait lieu dans les deux heures suivant l'arrivée à l'hôpital. Avec une décontamination externe complète et une sécurisation des voies respiratoires, l'atropine demeure le traitement de choix [4]. Cet antidote agit comme antagoniste des récepteurs

cholinergiques muscariniques. Le traitement (en doses pédiatriques) débute par une dose test de 1 mg (0,01 mg/kg) par voie intraveineuse. Si cette dose est efficace, le diagnostic d'intoxication cholinergique doit être remis en question. La dose test est suivie d'un bolus intraveineux de 2 mg (0,02 mg/kg) devant être doublé toutes les 10 minutes selon la réponse [4]. Pour continuer l'administration répétée d'atropine, l'équipe médicale peut placer le patient sous perfusion intraveineuse afin qu'il reçoive de 0,02 à 0,08 mg/kg/heure d'atropine jusqu'à la disparition du syndrome [4]. S'il y a assèchement des sécrétions bronchiques, le traitement est efficace. Les oximes, telle la pralidoxime, induisent la réactivation de l'acétylcholinestérase et permettent d'éviter le phénomène de vieillissement. Les études étant insuffisantes pour identifier les sous-groupes ayant obtenu une réponse optimale par ce traitement, la pralidoxime reste recommandée précocement dans la prise en charge de l'intoxication par les organophosphorés [5]. Lorsque des patients ont des convulsions, l'usage des benzodiazépines, comme le diazépam, est recommandé.

Le tropicamide est pour sa part un médicament ophtalmique aux propriétés anticholinergiques utilisé comme mydriatique; il agit comme antagoniste muscarinique. Son action débute de 15 à 30 minutes après une administration topique (ophtalmique) et dure généralement de 3 à 8 heures – bien que l'effet mydriatique puisse se prolonger jusqu'à 24 heures [6]. Toutefois, son administration par la voie intraveineuse ou par la voie intrarectale n'a pas été étudiée et n'est actuellement pas recommandée. Il faut noter que, dans une étude portant sur l'utilisation illicite de tropicamide par voie intraveineuse, les effets duraient de 30 minutes à 6 heures [7].

Par ailleurs, une étude portant sur des rats exposés au dichlorvos, un composé organophosphoré, a démontré que les rats prétraités avec une dose d'atropine de 10 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale avaient un taux de survie similaire à ceux prétraités avec une dose de tropicamide de 20 mg/kg administrée de la même façon [8]. Toutefois, la validité interne de l'étude est limitée par l'analyse statistique et la présentation non optimale des données. De plus, la population visée et le protocole utilisé limitent sa validité externe et son applicabilité en clinique. Par ailleurs, la recherche

effectuée dans la littérature scientifique n'a pas permis de trouver d'études portant sur la population humaine.

Dans le cas du patient présenté dans cet article, sa réponse initiale au tropicamide a été rapide et significative. Toutefois, ce produit n'a pas été utilisé par le centre de référence par la suite, pour de multiples raisons : manque de connaissances sur le produit, indication non reconnue, non-disponibilité, etc.

Au centre de référence, la quantité d'atropine était limitée, et la date de péremption du produit était dépassée. Quoique l'atropine puisse demeurer efficace même si elle est expirée, elle doit être conservée dans des conditions idéales, ce qui n'était pas nécessairement le cas ici [9]. Par ailleurs, la pralidoxime n'étant pas disponible du tout, un phénomène de vieillissement a possiblement eu lieu. Ces deux raisons peuvent expliquer la réapparition des signes d'intoxication 18 heures après l'administration du tropicamide et l'absence de réponse à l'atropine administrée à ce moment.

Même si l'intoxication à un agent cholinergique est l'hypothèse la plus probable chez ce patient, un diagnostic différentiel doit être élaboré. Malheureusement, peu d'investigations paracliniques étaient disponibles pour faciliter le processus diagnostique. De plus, il était difficile d'identifier les produits chimiques présents chez le patient. De fait, le personnel médical a eu de la difficulté à préciser l'histoire de la maladie et suspectait un manque de collaboration de la part de la famille. Finalement, le dossier médical était incomplet, et certaines informations provenant du centre de référence étaient impossibles à obtenir.

Afin d'émettre un diagnostic malgré toutes les limites énumérées ci-dessus, l'équipe médicale a soulevé la possibilité d'un sepsis grave pour expliquer l'état du jeune patient, et elle l'a traité pour cela. Les anomalies neurologiques, la bronchorrhée, l'odeur d'essence et la réponse à l'agent anticholinergique laissent néanmoins croire à une autre cause. Une étiologie médicale était aussi possible (anomalies électrolytiques, désordres endocriniens ou neuromusculaires, etc.). La présentation aiguë étant toutefois difficile à expliquer, d'autres causes toxicologiques devaient donc également être prises en compte. Par exemple, une exposition concomitante à un

hydrocarbure était possible et aurait contribué à la présentation clinique du patient. Quant à l'ingestion d'opioïdes ou de stimulants, elle ne donne pas le tableau symptomatique décrit. De plus, ces substances sont peu disponibles dans la région d'Haïti où se trouve le centre de santé qui a d'abord reçu le patient. De son côté, l'ingestion d'un alcool toxique n'a pas été éliminée. Une intoxication par une toxine naturelle (toxine botulinique, venin de scorpion, muscarine provenant de champignons, etc.) ne pouvait pas non plus être exclue, cependant plusieurs éléments de la présentation clinique n'allaient pas en faveur de cette hypothèse, notamment l'odeur d'essence.

Conclusion

Ce cas illustre l'efficacité temporaire du tropicamide à titre d'antidote de remplacement à l'atropine lors de la survenue d'un syndrome cholinergique. Bien que l'atropine reste essentielle à la prise en charge du patient présentant un syndrome cholinergique causé par un insecticide, l'utilisation d'une solution ophtalmique anticholinergique administrée par voie intrarectale pourrait se révéler utile dans un contexte de pratique où les ressources sont limitées ou lors d'un incident de masse où les réserves d'atropine seraient insuffisantes.

L'atropine se trouve sur la *Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels* publiée par l'Organisation mondiale de la Santé [10]. Elle apparaît également sur la *Liste Nationale des médicaments essentiels* d'Haïti pour les hôpitaux communautaires ainsi que pour les centres où sont fournis des soins plus avancés, mais non sur celle des plus petits centres comme dans ce cas-ci [11]. Malgré ces recommandations, l'atropine n'est toutefois pas toujours disponible dans les régions sous-alimentées. Puisque l'accès à cet antidote est limité dans certains pays, avoir un médicament de rechange fiable pourrait sauver des vies lors de la survenue de syndromes cholinergiques.

Malgré l'absence d'évidences démontrant l'efficacité et l'innocuité du tropicamide chez les patients présentant un syndrome cholinergique causé par une exposition à un insecticide, ce cas montre que l'utilisation intrarectale de 20 mg/kg d'une solution ophtalmique de tropicamide de 1 % pourrait être envisagée lorsque l'atropine n'est pas disponible.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Centre antipoison du Québec qui, malgré la distance, a été en mesure de répondre à leurs questions et de les guider durant la prise en charge initiale du patient.

Toxiquiz

Question 2

Lequel de ces éléments cliniques ne se trouve pas chez un patient présentant un syndrome cholinergique?

- A. Tachycardie.
 - B. Sécheresse buccale.
 - C. Bronchorrhée.
 - D. Bradycardie.
 - E. Myosis.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Roseline Miron Pichet
Groupe de médecine familiale universitaire
de Saint-Charles-Borromée
Centre intégré de santé et de services sociaux
de Lanaudière
50, chemin du Golf Ouest
Saint-Charles-Borromée (Québec) J6E 0W6
Courriel : roseline.miron-pichet@fmed.ulaval.ca

Références

- 1) Bardin PG, van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1433-41.
- 2) Vohra R. Chapter 120 – Organophosphorus and carbamate insecticides. Dans : Olson KR, Anderson BB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, rédacteurs. *Poisoning and drug overdose.* 6^e éd. New York : McGraw-Hill; 2012.

- 3) Eddleston M, Mohamed F, Davies JOJ, Eyer P, Worek F, Sheriff MHR, et al. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. *QJM Int J Med.* 2006; 99(8): 513–22.
- 4) Les antidotes en toxicologie d'urgence - Guide d'utilisation et d'administration [En ligne]. Québec : Centre antipoison du Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale; 2013-2016. – Atropine [cité le 24 nov 2016]. Disponible : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/antidotes-atropine.aspx>
- 5) Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2).
- 6) Wolters Kluwer Clinical Drug Information [En ligne]. c2016. Lexi-Drugs. Tropicamide [cité le 24 nov 2016]. Disponible : www.lexi.com
- 7) Bersani FS, Corazza O, Simonato P, Mylokosta A, Levari E, Lovaste R, et al. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013; 35(5): 571–3.
- 8) Bryant SM, Rhee JW, Thompson TM, Lu JJ, Aks SE. Parenteral ophthalmic tropicamide or cyclopentolate protects rats from lethal organophosphate poisoning. *Am J Ther.* 2009; 16(3): 231-4.
- 9) Schier JG, Ravikumar PR, Nelson LS, Heller MB, Howland MA, Hoffman RS. Preparing for chemical terrorism: stability of injectable atropine sulfate. *Acad Emerg Med.* 2004; 11(4): 329-34.
- 10) Organisation mondiale de la Santé. WHO model list of essential medicines for children, 6th List: antidotes and other substances used in poisonings [En ligne]. Organisation mondiale de la santé; 2017 [cité le 19 sep 2017]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essential_medicines/6th_EMLc2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1
- 11) Joseph, F. Liste Nationale des Médicaments Essentiels. 1^{re} éd. [En ligne]. Haïti : Direction de la Pharmacie, du Médicament et de la Médecine Traditionnelle; 2012 [cité le 6 juin 2016]. Disponible : <http://mspp.gouv.ht/site/downloads/Liste%20Nationale%20des%20Médicaments%20Essentiels.pdf>

Critique

La dexmédétomidine dans le traitement adjuvant du toxidrome anticholinergique

Madeleine Genest, B. Sc., Pharm. D., M. Sc.
Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill

Éric Villeneuve, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., BCPS
Pharmacien d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Résumé

Les médicaments anticholinergiques sur ordonnance ou en vente libre entraînent un nombre important d'intoxications nécessitant parfois une prise en charge par de nombreux intervenants. Les toxidromes causés par ces médicaments peuvent parfois être réfractaires aux mesures de soutien et aux benzodiazépines; dans certains cas, l'administration de la physostigmine est inappropriée considérant le contexte clinique et les effets indésirables potentiels de ce produit. Pour cette raison, l'emploi d'autres agents thérapeutiques pourrait être indiqué. D'ailleurs, Cowan et collab. ont publié une série de cas concernant l'utilisation de la dexmédétomidine lors de la survenue de toxidromes anticholinergiques. Pour contrôler l'agitation, le délirium ou les hallucinations réfractaires, les équipes soignantes ont donné une infusion de 0,5 mcg/kg/h de dexmédétomidine aux deux patients dont il est question dans cette publication. Dans les deux cas, les symptômes ont été maîtrisés dans les 30 minutes suivant le début de l'infusion. Il faut mentionner que les auteurs n'ont rapporté aucun effet indésirable. Toutefois, malgré les effets bénéfiques potentiels de l'emploi de la dexmédétomidine pour traiter un toxidrome anticholinergique, seuls quelques rapports de cas ont été publiés dans la littérature scientifique à ce propos, et la présence d'un biais de publication ne peut être exclue. Par ailleurs, l'utilisation de la dexmédétomidine nécessite une prise en charge par une équipe multidisciplinaire, une surveillance étroite ainsi qu'une hospitalisation dans une unité de soins intensifs.

Introduction

De nombreux médicaments sur ordonnance ou en vente libre au Canada ont des propriétés anticholinergiques. Parmi ces médicaments, se trouvent les

antihistaminiques, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et les relaxants musculaires.

Selon le rapport annuel de l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC), plus de 300 000 expositions à des agents anticholinergiques ont été documentées aux États-Unis en 2016 chez les enfants et les adultes. Les agents auxquels les individus ont été exposés incluent, entre autres, les antidépresseurs tricycliques (n = 122 532), les antihistaminiques (n = 107 521), les antipsychotiques atypiques (n = 43 557), les relaxants musculaires (n = 26 357) et les antispasmodiques (n = 2 957) [1].

Les agents anticholinergiques exercent leur action par antagonisme de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques centraux et périphériques. En surdose, ces agents peuvent entraîner un toxidrome anticholinergique souvent décrit par la mnémotechnique : « *mad as a hatter, dry as a bone, blind as a bat, hot as a hare, and red as a beet* ».

La symptomatologie de ce syndrome inclut à la fois des effets centraux (psychose, délirium et agitation) et des effets périphériques (mydriase, hyperthermie, anhidrose, myoclonies, tachycardie et rétention urinaire). Dans les cas plus graves, une surdose peut mener à des convulsions, à un coma et à un arrêt cardiorespiratoire [2].

Le traitement d'un toxidrome anticholinergique repose principalement sur des mesures de soutien et l'administration de benzodiazépines pour maîtriser l'agitation et les convulsions. L'antidote pouvant être utilisé est la physostigmine qui inhibe l'acétylcholinestérase, une enzyme entraînant la dégradation de l'acétylcholine. Cependant, la physostigmine comporte des effets indésirables non négligeables, telles des convulsions et des arythmies, et serait contre-indiquée lors d'intoxications par certains médicaments, notamment les antidépresseurs tricycliques [2,3]. De plus, ce produit n'est actuellement pas homologué au Canada, mais peut être obtenu par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada.

Comme la physostigmine serait contre-indiquée dans certains cas, l'emploi d'autres agents thérapeutiques pourrait être approprié. Le présent article fait d'ailleurs

état d'une étude de Cowan et collab. parue en 2017 sur la prise en charge de toxidromes anticholinergiques. Au cours de cette étude, les auteurs se servaient de la dexmédétomidine comme traitement adjuvant aux mesures de soutien et à l'administration de benzodiazépines [4].

Description de l'étude

Méthodes

L'étude de Cowan et collab. porte sur deux patients qui se sont présentés à l'urgence à la suite de l'ingestion de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Le centre hospitalier ayant pris en charge les patients de même que la date des événements ne sont toutefois pas cités dans l'étude. Les auteurs y décrivent le type et la quantité de médicaments ingérés, la symptomatologie, les résultats de laboratoire ainsi que le traitement des patients à l'urgence et aux unités de soins intensifs pédiatriques. Cowan et collab. font également une revue de la littérature afin de mettre au jour d'autres situations où il y a eu recours à la dexmédétomidine pour le traitement des surdoses causées par les agents anticholinergiques. Ils n'ont cependant pas mentionné si leur étude a fait l'objet d'une approbation par un comité d'éthique ou si les patients ont donné leur consentement à l'utilisation de leurs données personnelles [4].

Résultats

Dans leur étude, les auteurs se penchent sur deux cas de surdoses (cf. tableau 1) causées par des agents ayant des propriétés anticholinergiques. Le premier patient dont il est question est âgé de 3 ans et aurait involontairement ingéré de 250 à 500 mg de diphenhydramine, soit de 18,4 à 36,8 mg/kg. Quant à la deuxième patiente âgée de 15 ans, elle aurait volontairement consommé de 200 à 600 mg de dicyclomine, soit de 4,4 à 13,3 mg/kg, d'après l'hypothèse selon laquelle la teneur des comprimés était de 10 à 20 mg. Ces deux patients se sont présentés à l'urgence avec des symptômes typiques d'un toxidrome anticholinergique, soit de l'agitation, des hallucinations et une mydriase. Toutefois, aucune analyse toxicologique n'a été réalisée afin de confirmer l'ingestion des agents anticholinergiques. Afin de traiter le toxidrome, les patients ont reçu plusieurs doses de benzodiazépines. Malgré tout, ils sont restés symptomatiques. Il faut noter que l'équipe traitant le premier patient ne lui a pas

administré de physostigmine par manque d'expérience et celle traitant le deuxième patient n'a pu le faire non plus en raison de la présence d'un allongement de l'intervalle QT et de la possibilité d'une ingestion mixte. Les patients ont donc été transférés dans une unité de soins intensifs pédiatriques. Une fois transférés à cette unité de soins, les patients ont reçu une infusion de dexmédétomidine de 0,5 mcg/kg/h sans bolus préalable. Apparemment, l'agitation et les hallucinations des deux patients se sont résorbées en 30 minutes. L'infusion du premier patient a pu être cessée après 10 heures sans retour des symptômes, tandis que l'infusion du deuxième patient a pu être réduite après 4 heures à 0,2 mcg/kg/h, puis cessée complètement après 8 heures, puisque les symptômes avaient disparu [4].

Discussion

La dexmédétomidine est un agoniste sélectif alpha-2 adrénergique central indiqué au Canada pour la sédation à court terme (< 24 heures) chez les adultes [5]. Malgré le manque d'indications officielles en pédiatrie à son propos et les données conflictuelles sur son efficacité dans la littérature scientifique, la dexmédétomidine est fréquemment employée pour la sédation des patients séjournant dans une unité de soins intensifs pédiatriques [6]. Pour ce qui est des effets indésirables liés à son utilisation, ceux les plus souvent notés sont l'hypotension et la bradycardie [5].

Ce médicament comporte plusieurs effets physiologiques avantageux qui pourraient être bénéfiques et permettraient donc de contrer la symptomatologie associée à un toxidrome anticholinergique. En plus de produire une sédation chez les patients agités ou violents, la dexmédétomidine pourrait potentiellement contrer l'hypertension et la tachycardie observées lors d'un toxidrome anticholinergique. De surcroît, contrairement aux autres agents sédatifs couramment employés pour la sédation, entre autres les benzodiazépines et les opioïdes, la dexmédétomidine n'entraîne aucune dépression respiratoire [7].

La littérature scientifique fait mention de très peu de cas où les équipes médicales ont eut recours à la dexmédétomidine afin de prendre en charge un toxidrome anticholinergique; les auteurs soulignent tout de même sept autres cas concernant la population

pédiatrique, qui ont été publiés dans des études [8-10]. Cependant, la série de cas de Tobias et collab. (2010), qui décrit trois des sept cas mentionnés ci-dessus, inclut des patients qui n'ont pas nécessairement ingéré des agents anticholinergiques; ces cas ne seront donc pas inclus dans l'analyse de la littérature scientifique réalisée dans le présent article [8]. Pour leur part, les auteurs du présent texte ne sont au fait d'aucun cas, chez la population adulte, où la dexmédétomidine aurait été employée dans le traitement d'un toxidrome anticholinergique. En tout, la littérature scientifique rapporte donc quatre autres toxidromes anticholinergiques traités avec la dexmédétomidine chez la population pédiatrique [9,10]. Le premier cas, analysé par Walker et collab. (2014), est une patiente de 13 ans qui a ingéré 600 mg de diphenhydramine (9,5 mg/kg). Quoique'elle ait reçu plusieurs doses de benzodiazépines, elle aurait continué à être agitée, à avoir des hallucinations et à être confuse. La patiente a reçu par la suite un bolus intraveineux de 1 mcg/kg de dexmédétomidine, puis s'est fait installer une perfusion intraveineuse de 0,5 mcg/kg/h. Après l'administration de ces produits, l'agitation et le comportement agressif de la patiente ont pris fin. Par la suite, la perfusion a pu être cessée après 33 heures sans retour des symptômes liés au toxidrome [9]. Gee et collab. (2015) ont publié de leur côté une série de cas. Cette série de cas porte sur deux adolescentes ayant ingéré de la diphenhydramine (quantité exacte inconnue) et un adolescent ayant consommé 17 comprimés de divalproex sodique, 17 comprimés de quétiapine et 37 comprimés de buspirone (teneur des comprimés inconnue). Même si les trois patients ont reçu de multiples doses de benzodiazépines, ces médicaments sont demeurés sans effets. Leur équipe soignante respective leur a donc administré de la dexmédétomidine par perfusion sans bolus initial. Suivant cette administration, les symptômes ont disparu dans les 24 heures, et les patients ont arrêté de recevoir de la dexmédétomidine [10].

Hormis l'hypotension et la bradycardie, les cas rapportés ne font part d'aucun autre effet indésirable associé à la dexmédétomidine, ce qui concorde bien avec les effets déjà mentionnés dans la littérature scientifique [11]. La dexmédétomidine semble efficace, qu'elle soit préalablement administrée avec un bolus ou sans bolus. D'ailleurs, pour diminuer le risque d'hypotension et de bradycardie, il pourrait être approprié de commencer la perfusion intraveineuse de dexmédétomidine à

0,2 mcg/kg/h comme le recommande la monographie et ne pas administrer de bolus initial [5].

Les rapports de cas semblent pour leur part appuyer l'utilisation de la dexmédétomidine en tant qu'adjuvant thérapeutique lors de la prise en charge des surdoses reliées à des agents anticholinergiques. Il faut cependant être prudent dans l'interprétation des données provenant de la littérature scientifique, puisque les cas notés ne concernent qu'un petit nombre de personnes et que la présence d'un biais de publication ne peut être exclue. De plus, aucune équipe soignante chargée des cas rapportés dans la littérature scientifique n'a eu recours à la physostigmine dans la prise en charge des patients. Toutefois, lors d'une étude rétrospective portant sur 52 patients, Burns et collab. (1999) ont comparé l'efficacité et l'innocuité de la physostigmine ou des benzodiazépines, ou bien des deux, dans le traitement d'un toxidrome anticholinergique. Ils ont observé que l'administration de la physostigmine avant celle des benzodiazépines permettait de réduire davantage l'agitation (96 % comparativement à 24 %) et de faire disparaître le délirium (87 % comparativement à 0 %) que l'administration de benzodiazépines seulement. De plus, l'administration initiale de physostigmine était associée à un taux d'incidence de complications significativement plus faible (7% comparativement à 46 %; $p < 0,002$) et à un temps de récupération plus court (12 heures comparativement à 24 heures, $p = 0,004$) [12].

L'étude de Cowan et collab. présentée dans cet article ajoute deux nouveaux cas à ceux relevés dans la littérature scientifique. Ces cas permettent d'appuyer le recours à la dexmédétomidine en présence de toxidromes réfractaires aux benzodiazépines et lorsque l'administration de la physostigmine est cliniquement inappropriée. Cependant, cette série de cas comporte plusieurs limites. D'abord, les auteurs n'ont pas précisé si l'écrit a obtenu l'approbation d'un comité d'éthique ou si les patients ont donné leur consentement à l'utilisation de leurs données personnelles. Ensuite, plusieurs autres informations manquent telles que le nom du centre hospitalier ayant pris en charge les patients et la date des événements, la teneur des comprimés de dicyclimine ingérés ainsi que la tension artérielle du deuxième patient. Enfin, aucune analyse toxicologique des matrices biologiques des patients n'a été réalisée en

vue confirmer une surdose engendrée par les agents anticholinergiques mentionnés.

Afin de statuer sur l'efficacité de la dexmédétomidine, des études comparatives avec la physostigmine et les benzodiazépines seront nécessaires pour mieux définir la place de cet agent sédatif dans le traitement du toxidrome anticholinergique. De plus, l'usage de la

dexmédétomidine nécessite une prise en charge du patient par une équipe multidisciplinaire, une surveillance étroite et une hospitalisation dans une unité de soins intensifs. Ces contraintes entraînent des coûts importants et augmentent le risque de complications associées à la sédation et à l'hospitalisation dans une unité de soins critiques.

Tableau 1 Résumé des données démographiques et cliniques ainsi que de la façon dont ont été pris en charge les patients présentés dans l'étude de Cowan et de collab. [4]

| | Ingestion | Signes et symptômes | Signes vitaux | Traitements |
|----------------------------|---|---|--|---|
| Garçon 3 ans 13,6 kg | Diphenhydramine 250-500 mg (18,4- 36,8 mg/kg) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Agitation importante ■ Délirium ■ Hallucinations visuelles ■ Fièvre | FC = 158-166/min FR = 26-30/min TA = 119-142/71- 92 mmHg Pupilles : mydriase (7 mm) Muqueuse orale : sèche | Midazolam 1 mg IV Midazolam 6 mg intranasal Lorazépam 1,5 mg X 2 doses Dexmédétomidine : 0,5 mcg/kg/h → Diminution de l'agitation en 30 minutes. Après 10 heures d'infusion : aucune agitation, examen neurologique et signes vitaux normaux |
| Fille 15 ans 45,1 kg | Dicyclomine 200-600 mg (4,4-13,3 mg/kg) +/- ingestion de ranitidine et de ciprofloxacine | <ul style="list-style-type: none"> ■ Altération du niveau de conscience ■ Agitation importante ■ Hallucinations ■ Anxiété ■ Colère ■ Discours et comportements inappropriés | FC = 64-74/min FR = 26-29/min T : 36,7 °C Pupilles = mydriase (6 mm) QTc : 420 ms | Lorazépam 2 mg IM X 2 doses Dexmédétomidine : 0,5 mcg/kg/h → Diminution de l'agitation et des hallucinations en 30 minutes Sevrage de la dexmédétomidine après 6 heures d'infusion lors de la normalisation de l'état de conscience et de l'ECG. |

Abréviations : FC = fréquence cardiaque; FR = fréquence respiratoire; IM : intramusculaire; IV = intraveineux; TA = tension artérielle; T = température

Conclusion

Cette série de cas montre que la dexmédétomidine permet le contrôle rapide de l'agitation et des hallucinations chez les patients présentant un toxidrome anticholinergique réfractaire aux benzodiazépines et qu'elle peut être utilisée lorsque l'usage de la physostigmine est cliniquement inapproprié. Il faut noter que les effets indésirables associés à la dexmédétomidine les plus souvent mentionnés dans la littérature scientifique sont la bradycardie et l'hypotension. Malgré l'efficacité potentielle de la dexmédétomidine dans le traitement d'un toxidrome anticholinergique, il faut prendre en compte la nécessité de faire administrer la dexmédétomidine dans une unité de soins critiques sous la supervision étroite d'une équipe multidisciplinaire. Cette obligation engendre des coûts supplémentaires et comporte des risques de

complications liées à la sédation et à une hospitalisation prolongée. Considérant le très faible nombre de cas rapportés dans la population pédiatrique, des études comparatives avec la physostigmine et les benzodiazépines seront nécessaires afin de mieux définir la place de la dexmédétomidine dans le traitement du toxidrome anticholinergique.

Toxiquiz

Question 3

Veillez indiquer l'énoncé véridique.

- A. La dexmédétomidine est un agent qui inhibe l'acétylcholinestérase, une enzyme entraînant la dégradation de l'acétylcholine.
 - B. Comme les opioïdes et les benzodiazépines, la dexmédétomidine est un agent sédatif qui peut entraîner une dépression respiratoire.
 - C. La physostigmine est un antidote qui devrait être utilisé lors d'intoxications aux antidépresseurs tricycliques, qui sont des agents ayant des propriétés anticholinergiques.
 - D. La dexmédétomidine est un agent sédatif qui nécessite une surveillance étroite et une prise en charge par une unité de soins critiques.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Éric Villeneuve
Département de pharmacie
Centre universitaire de santé McGill
1001, boulevard Décarie
Montréal (Québec) H4A 3J1
Courriel : eric.villeneuve@muhc.mcgill.ca

Références

- 1) Schauben JL. 2015 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clinical toxicology* (Philadelphia, Pa). 2016;54(10):924-1109.
- 2) Manning BH. Chapter 13 – Anticholinergics. Dans : Olson KR, rédacteur. *Poisoning and drug overdose*. 6^e éd. New York : The McGraw-Hill Companies; 2012.
- 3) Physostigmine. Dans : Lexi-Drugs [En ligne]. Hudson : Lexicomp, Inc. [modifié le 30 avr 2018; consulté le 3 mai 2018]. Disponible : <http://online.lexi.com>
- 4) Cowan K, Landman RA, Saini A. Dexmedetomidine as an adjunct to treat anticholinergic toxidrome in children. *Global pediatric health*. 2017;4:2333794x17704764.
- 5) Dexmédétomidine. Dans : Lexi-Drugs [En ligne]. Hudson : Lexicomp, Inc. [modifié le 5 mai 2018; consulté le 6 mai 2018]. Disponible : <http://online.lexi.com>
- 6) Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Analyse descriptive et revue de l'utilisation de la dexmédétomidine (Precedex MD) aux soins intensifs. Centre universitaire de santé McGill, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke [consulté le 3 mai 2018]. Disponible : http://www.pgtm.org/documentation/FSW/PGTM_AD_dexmedetomidine_20140331.pdf.
- 7) Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I : crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1066-76.
- 8) Tobias JD. Dexmedetomidine to control agitation and delirium from toxic ingestions in adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15(1):43-8.
- 9) Walker A, Delle Donne A, Douglas E, Spicer K, Pluim T. Novel use of dexmedetomidine for the treatment of anticholinergic toxidrome. *J Med Toxicol*. 2014;10(4):406-10.
- 10) Gee SW, Lin A, Tobias JD. Dexmedetomidine Infusion to Control Agitation due to Anticholinergic Toxidromes in Adolescents, a Case Series. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(4):329-34.
- 11) Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res*. 2011;5(2):128-33.
- 12) Burns MJ, Linden CH, Gaudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med*. 2000;35(4):374-81.

Réponses du toxiquiz

Question 1

Réponse : D

Question 2

Réponse : B

Question 3

Réponse : D

COMITÉ DE RÉDACTION

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef
Responsable de l'éditorial
Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Olivier Jacques-Gagnon
Responsable de la chronique clinique
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec

Guillaume Lacombe
Responsable de la chronique décès
Médecin résident en médecine d'urgence spécialisée, Université Laval

Katia Raby, secrétaire à la rédaction
Agente administrative, Institut national de santé publique du Québec

Maude St-Onge, rédactrice en chef adjointe
Directrice médicale, Centre antipoison du Québec

Éric Villeneuve
Responsable de la chronique critique
Pharmacien d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1927-0801 (en ligne)
©Gouvernement du Québec (2018)