

Bulletin d'information toxicologique

Volume 31, numéro 1

Mars 2015

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

COMITÉ ÉDITORIAL

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Responsable des chroniques : éditorial, revue de la littérature, rapport

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

René Blais, rédacteur adjoint

Responsable de la chronique : protocole de traitement

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Olivier Jacques-Gagnon

Responsable de la chronique : cas clinique

Infirmier clinicien

Centre antipoison du Québec

Sophie Gosselin

Responsable de la chronique : critique d'un article d'intérêt

Toxicologue médical et urgentologue spécialisée

Centre antipoison du Québec

Département de médecine d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Professeure adjointe, Département de médecine, Université McGill

Maude St-Onge

Responsable de la chronique : recherche

Urgentologue-intensiviste, fellow en pharmacologie clinique et toxicologie

Doctorante en sciences médicales, Université de Toronto

Patrick Nisse

Responsable de la chronique : international

Médecin praticien

Centre hospitalier régional universitaire de Lille, France

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le Portail Toxicologie Clinique de l'Institut national de santé publique du Québec à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

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.

ISSN : 1927-0801 (EN LIGNE)

©Gouvernement du Québec (2015)

TABLE DES MATIÈRES

VERS UN SYSTÈME CANADIEN DE SURVEILLANCE DES DONNÉES SUR LES INTOXICATIONS	1
LA GUANFACINE : UN MÉDICAMENT NON PSYCHOSTIMULANT AUTORISÉ POUR LE TRAITEMENT DU TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ.....	4
LA GABAPENTINE : NOUVELLE OPTION POUR REMPLACER LES BENZODIAZÉPINES LORS D'UN SEVRAGE DE L'ALCOOL DE TYPE LÉGER À MODÉRÉ.....	10
APPELS AU CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC CONCERNANT LA VEUVE NOIRE OU LA RECLUSE BRUNE, 2009-2014.....	16
USAGE DÉTOURNÉ DE LA GAMMA-BUTYROLACTONE EN FRANCE : BILAN 3 ANS APRÈS L'APPLICATION D'UN ARRÊTÉ D'INTERDICTION DE VENTE	23

Éditorial

VERS UN SYSTÈME CANADIEN DE SURVEILLANCE DES DONNÉES SUR LES INTOXICATIONS

Martin Laliberté, M.D., M. Sc., F.R.C.P.C., FACMT

Urgentologue, Centre universitaire de Santé McGill

Consultant en toxicologie clinique, Centre antipoison du Québec

Président de l'Association canadienne des centres antipoison

Depuis plusieurs années, les intoxications accidentelles représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité au Canada. Selon une étude réalisée en 2004, les coûts directs et indirects liés aux intoxications accidentelles sont évalués à 771 millions de dollars annuellement.⁽¹⁾ Au Canada en 2005, les intoxications constituaient la troisième cause de décès accidentels après les accidents de la circulation et les chutes.⁽²⁾ Il est difficile d'évaluer de façon précise l'importance du problème, car les données sur les intoxications accidentelles ne font pas actuellement l'objet d'une analyse systématique, et aucune législation n'oblige la déclaration des intoxications accidentelles sur l'ensemble du territoire canadien.

Les modalités thérapeutiques proposées en ce qui a trait à la prise en charge des patients intoxiqués sont souvent d'une efficacité limitée. La prévention constitue donc la meilleure avenue pour réduire l'importance du problème. À cet effet, des données statistiques précises sont nécessaires afin de mieux comprendre la nature du problème et de guider les interventions de santé publique. Malheureusement, contrairement à la plupart des pays occidentaux, le Canada ne possède pas de système intégré de surveillance des données sur les intoxications.

L'expertise des centres antipoison en matière d'évaluation et de soutien dans la prise en charge des intoxications accidentelles est reconnue par l'ensemble de la communauté médicale, et les données de ces centres peuvent être d'une grande utilité lors de la surveillance des expositions. L'Organisation mondiale de la santé reconnaît d'ailleurs l'importance de récolter les données sur les intoxications provenant des centres antipoison et de les organiser dans une base de données électronique afin de permettre leur analyse.⁽³⁾ Les données des centres antipoison canadiens ne font pas actuellement l'objet d'une surveillance systématique. Pourtant, la plupart des éléments essentiels à la constitution d'une base de données nationale sont en place : les centres antipoison possèdent ou sont en voie d'élaborer des systèmes informatiques permettant la saisie des données, l'expertise en toxicologie médicale nécessaire au fonctionnement d'une base de données est présente et des plateformes informatiques nationales pouvant soutenir l'exploitation d'une telle base de données sont disponibles.

Le partage des données sur les intoxications provenant des centres antipoison canadiens par l'intermédiaire d'un système canadien de surveillance des données sur les intoxications serait profitable, étant donné que ce partage contribuerait au renforcement de la collaboration entre les intervenants de la santé au niveau national, provincial et local. De plus, un système de surveillance des données serait profitable pour les organismes réglementaires nationaux et provinciaux, les entreprises pharmaceutiques, l'industrie des

produits de consommation ainsi que pour les organismes qui s'intéressent à la prévention des intoxications et à l'usage des drogues récréatives.

L'analyse de l'information colligée par un tel système faciliterait la détermination des régions géographiques et des populations à risque de subir certains types d'intoxication, puisqu'elle permettrait l'élaboration de solutions efficaces. La mise en place de ce système aurait l'avantage de proposer de nouvelles possibilités de recherche en toxicologie médicale à l'échelle du pays en facilitant la collaboration académique entre les différents centres antipoison canadiens.

Au cours de la dernière année, un groupe de travail a été mis sur pied pour planifier l'élaboration d'un système canadien de surveillance des données sur les intoxications. Cette initiative est le fruit d'une collaboration entre Santé Canada, l'Agence de la santé publique du Canada et l'Association canadienne des centres antipoison. Le groupe de travail a comme objectif de préparer une analyse de rentabilité en établissant les exigences, les options, la faisabilité et la durabilité d'un tel système. Ce groupe bénéficie de la participation et du soutien des directeurs médicaux des centres antipoison, d'intervenants travaillant au sein de plusieurs divisions de Santé Canada de même que d'intervenants des organismes suivants : agences provinciales de santé publique, Agence canadienne d'inspection des aliments et Centre canadien de lutte contre les toxicomanies.

Les données des centres antipoison canadiens et l'expertise de ces centres en toxicologie médicale constitueront le noyau initial du système proposé. D'autres sources de données pourront être éventuellement considérées et intégrées. Le système canadien de surveillance des données sur les intoxications pourra éventuellement permettre l'agrégation et l'analyse des données provenant des cinq centres canadiens en vue de mieux cerner l'importance du fardeau des intoxications accidentelles et délibérées, des expositions aux produits chimiques et des réactions indésirables aux médicaments. L'établissement de cette formule fournira à la communauté médicale canadienne des occasions exceptionnelles de stimuler la recherche clinique en plus d'orienter les différentes activités de prévention à l'échelle du pays. Les données du système canadien de surveillance permettront de renseigner les décideurs, d'orienter les investissements dans le secteur de la santé et de favoriser l'évaluation et la gestion des risques en matière de santé publique.

Le groupe de travail définit actuellement l'architecture éventuelle du système en considérant l'ensemble des options disponibles et en analysant les avantages et les inconvénients de chacune de ces options. L'analyse de rentabilité prendra en considération non seulement la mise en place du système, mais également les aspects de la gouvernance et de la durabilité à long terme ainsi que la mesure de l'efficacité du système à atteindre ses objectifs. Un plan détaillé comprenant une évaluation précise des coûts et des ressources nécessaires devrait être complété au printemps 2015 et sera soumis aux autorités gouvernementales fédérales pour approbation.

Le projet de système canadien de surveillance des données sur les intoxications constitue une occasion unique de mettre en place un outil efficace de toxicovigilance à l'échelle du pays pour le bienfait de la population. Le succès éventuel de cette initiative repose sur l'implication et le leadership de l'ensemble de la communauté des centres antipoison canadiens et de leurs partenaires.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Martin Laliberté
Centre antipoison du Québec
Pavillon Jeffery-Hale, 4^e étage
1270, chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1S 2M4
Téléphone : 418 654-2731
Télécopieur : 418 654-2747

RÉFÉRENCES

- 1) Smartrisk. The economic burden of injury in Canada. Toronto, Ontario; 2009.
- 2) Durigon M, Elliott C, Purssell R, Kosatsky T. Canadian poison control centres: preliminary assessment of their potential as a resource for public health surveillance. Clin Toxicol (Phila) 2013;51(9):886-91.
- 3) Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la santé. Guidelines for poison control. Organisation mondiale de la santé; 1997.

Cas clinique

LA GUANFACINE : UN MÉDICAMENT NON PSYCHOSTIMULANT AUTORISÉ POUR LE TRAITEMENT DU TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ

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

Violaine Ayotte, candidate au Baccalauréat en soins infirmiers
Infirmière, Centre antipoison du Québec

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.
Responsable scientifique en toxicologie clinique
Institut national de santé publique du Québec

RÉSUMÉ

La guanfacine a récemment été ajoutée à l'arsenal thérapeutique du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants de 6 à 12 ans. Cette nouvelle indication a été associée à 38 appels au Centre antipoison du Québec (36 erreurs thérapeutiques et 2 gestes volontaires). Les effets cliniques notés incluaient des étourdissements, de la faiblesse, de l'hypotension et de la bradycardie sinusale. La symptomatologie cardiovasculaire était souvent retardée, possiblement en raison de la pharmacocinétique de la guanfacine. Le traitement par remplissage liquidien s'est avéré efficace dans tous les cas. Il faut être particulièrement vigilant en ce qui concerne les symptômes retardés et la durée possible d'une intoxication par la guanfacine XR.

INTRODUCTION

Au Canada, le diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) a augmenté de près de 90 % chez les enfants d'âge scolaire entre 2000 et 2007.⁽¹⁾ Le 5 juillet 2013, Santé Canada a autorisé un nouveau traitement non psychostimulant, la guanfacine (commercialisée sous le nom d'Intuniv XR^{MD}), pour contrôler ou améliorer les symptômes associés au TDAH.⁽²⁾ Les formulations disponibles sont sous forme de comprimés à longue action (24 h) de 1 mg, de 2 mg, de 3 mg et de 4 mg.⁽³⁾ La guanfacine, tout comme la clonidine, est un dérivé des imidazolines, et son mécanisme d'action est similaire à celui de la clonidine. La clonidine est employée depuis plusieurs années pour traiter l'hypertension et certains troubles psychiatriques tels que le TDAH et les tics. Un des avantages possibles de la guanfacine par rapport à la clonidine est la formulation unquotidienne de la guanfacine qui est à libération contrôlée, alors que la clonidine présente une formulation à libération immédiate devant être prise de 3 à 4 fois par jour.⁽⁴⁾

DESCRIPTION DE CAS

Cas 1

Un garçon de 12 ans pesant 36,4 kg aurait ingéré une double dose de guanfacine XR, soit 6 mg (0,16 mg/kg) en tout. Environ 3 heures postingestion (PI), il aurait ressenti une

faiblesse généralisée. Ses parents ont contacté le Centre antipoison du Québec (CAPQ). Ce dernier a recommandé une consultation médicale au centre hospitalier (CH) le plus près et une surveillance étroite des signes vitaux. À l'arrivée de l'enfant (à l'hôpital), le personnel soignant notait une hypotension orthostatique, soit une tension artérielle (TA) de 98/50 mm Hg avec une fréquence cardiaque (FC) de 82 battements par minute (bpm) en position couchée, comparativement à une TA de 68/26 mm Hg avec une FC de 122 bpm en position debout. L'état du patient s'est normalisé sans traitement au cours des 12 heures suivant son admission au centre hospitalier.

Cas 2

Un enfant de 11 ans pesant 40 kg aurait pris sa dose unique quotidienne de guanfacine XR de 3 mg vers 19 h et l'aurait reprise le lendemain matin vers 6 h 50. Après avoir appelé le CAPQ, les parents ont amené l'enfant au service d'urgence le plus près. L'enfant aurait reçu une dose unique de charbon de bois activé moins de 2 heures PI. La prise des signes vitaux a montré une TA de 120/70 mm Hg avec une FC de 84 bpm à l'arrivée à l'urgence, et une TA de 98/x mm Hg avec une FC de 89 bpm 8 heures PI.

Cas 3

Le CAPQ reçoit un appel d'un service d'urgence afin de connaître la conduite à tenir concernant une intoxication médicamenteuse volontaire chez une adolescente de 14 ans pesant 54 kg. Environ 12 heures avant son arrivée au CH, elle aurait pris 18 comprimés de guanfacine XR de 3 mg, soit 54 mg (1 mg/kg) en tout, et 3 comprimés de méthylphénidate à longue action de 15 mg, soit 45 mg (0,83 mg/kg) en tout. La patiente a manifesté une légère somnolence, un ralentissement psychomoteur et une bradycardie sinusale jusqu'à 40 bpm avec une TA de 110/60 mm Hg. Elle a reçu en perfusion intraveineuse un salin normal 0,9 % à 150 ml/h, mais aucune médication n'a été administrée. La bradycardie et les étourdissements ont persisté jusqu'à 44 heures PI.

DISCUSSION

En février 2014, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a recommandé l'ajout de la guanfacine à la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à titre de médicament d'exception.⁽⁵⁾ L'indication reconnue est :

« [...] en association avec un psychostimulant, pour le traitement des enfants et des adolescents ayant un [TDAH] chez qui il n'a pas été possible d'obtenir un bon contrôle des symptômes de la condition avec le méthylphénidate et une amphétamine utilisés en monothérapie. »

« Avant de conclure à l'efficacité sous-optimale de ces médicaments, ils doivent avoir été titrés à des doses optimales ».

Du 5 juillet 2013 au 15 janvier 2015, le CAPQ a répondu à 38 appels concernant 36 erreurs thérapeutiques et 2 gestes volontaires en lien avec ce médicament. Sur les 38 appels reçus, 12 concernaient des personnes (32 % des personnes intoxiquées) devant être observées en milieu hospitalier. Les deux patients ayant commis un geste volontaire avec co-ingestion ont développé des signes de toxicité, de même que huit des dix patients ayant consulté pour une erreur thérapeutique. Les symptômes rapportés lors de ces intoxications sont de la

somnolence, de la bradycardie et une légère hypotension. La plupart des patients ont été placés en observation sans recevoir aucun autre traitement. Quant aux patients ayant développé des symptômes cardiovasculaires, l'atteinte hémodynamique s'est résolue avec une réanimation liquidienne seulement. Aucun cas d'intoxication avec la guanfacine XR n'avait été répertorié durant les cinq années précédentes.⁽⁶⁾

La guanfacine est un stimulant sélectif des récepteurs α_{2a} -adrénergiques centraux, et il a été suggéré qu'elle produirait un effet bénéfique sur les personnes atteintes du TDAH en améliorant le réseau de connexions de leur cortex préfrontal.⁽⁷⁾ La guanfacine, comme la clonidine, était anciennement utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle. La compréhension du mécanisme d'action de la guanfacine est en constante évolution, et, à l'heure actuelle, la théorie des récepteurs imidazolines est préférée à la théorie précédente qui expliquait les effets thérapeutiques du médicament par la stimulation des récepteurs α_2 .⁽⁸⁾ Une partie des effets pourrait quand même être attribuable aux récepteurs α_2 , mais selon la théorie actuelle, ce sont les récepteurs imidazolines qui seraient les principaux récepteurs responsables de la symptomatologie.

La guanfacine XR est bien absorbée et, selon la monographie du médicament, le temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique chez les enfants et les adolescents est de 5 heures.⁽³⁾ La prise de la guanfacine avec un repas riche en matières grasses pourrait entraîner une absorption accrue. Sa liaison aux protéines (environ 70 %) et son volume de distribution (6,3 L/kg) font qu'une épuration extracorporelle par hémodialyse n'aurait aucune efficacité. La demi-vie d'élimination de la guanfacine est d'environ 18 heures. Cette demi-vie pourrait être prolongée en contexte de surdose importante. Lors d'un cas rapporté d'ingestion de 25 mg de guanfacine à libération immédiate, une hypertension a été observée environ 8 heures PI, suivie d'une hypotension orthostatique de 30 à 60 heures PI.⁽⁹⁾ Le fabricant de la guanfacine XR recommande même une observation se prolongeant jusqu'à 24 heures PI lors d'une surdose associée à de la léthargie.⁽³⁾

La guanfacine étant métabolisée par le cytochrome P450 3A4, il faudra porter une attention particulière aux inhibiteurs de cette enzyme, qui pourraient faire augmenter la concentration plasmatique de guanfacine et ainsi accentuer ses effets indésirables. D'ailleurs, le pamplemousse sous toutes ses formes (fruit, jus, etc.) pourrait, par ce même mécanisme, causer une augmentation de la concentration plasmatique de la guanfacine.⁽³⁾

Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés selon les études de précommercialisation sont la somnolence/sédation (38 %), les céphalées (23,8 %) et la fatigue (14 %).⁽³⁾ Étant donné les effets indésirables de sédation et de bradycardie/hypotension, tous les autres médicaments ayant les mêmes effets devront être évalués avant leur administration. La guanfacine aurait aussi pour effet de prolonger l'intervalle QT, mais aucun cas de torsade de pointe n'a été rapporté selon une étude du fabricant.⁽¹⁰⁾ De plus, l'administration thérapeutique concomitante d'acide valproïque et de guanfacine se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique de l'acide valproïque; en conséquence, un suivi approprié sera nécessaire.

Selon une étude rétrospective de 11 ans portant sur les appels reçus dans les centres antipoison américains, la guanfacine est la molécule agoniste α_2 -adrénergique, ou agoniste des récepteurs imidazolines selon la nouvelle théorie proposée, pour laquelle le nombre d'expositions a le plus augmenté de 2009 à 2011, soit depuis son autorisation aux

États-Unis comme traitement contre le TDAH.⁽¹¹⁾ Au Canada, cette autorisation n'est en vigueur que depuis environ un an; il est donc possible de prévoir une augmentation similaire des expositions.

Lors de surdosages de guanfacine, le traitement optimal débute par une surveillance étroite de l'état de conscience, un monitoring cardiaque continu et un suivi de l'électrocardiogramme et des signes vitaux. L'hypotension orthostatique étant fréquemment notée et même souvent tardivement, il serait donc pertinent d'en surveiller l'apparition. Si le patient présente une hypotension symptomatique, le traitement commence par un remplissage liquidien. Si ce traitement s'avère inefficace, de l'atropine ou un vasopresseur pourront être considérés. On peut parfois noter une phase d'hypertension artérielle peu après l'ingestion. Cette phase est généralement transitoire, mais, si l'hypertension devient grave et persistante, il serait possible de considérer l'administration de nitroprussiate de sodium en perfusion intraveineuse. De la même manière que dans le cas de la clonidine, certains patients s'étant intoxiqués avec de la guanfacine ont bien répondu à la naloxone en raison d'une amélioration de l'état de conscience et de l'hémodynamie.⁽¹²⁾ Par contre, dans d'autres cas d'intoxication documentés, l'administration de la naloxone n'a apporté aucune amélioration de la condition clinique.⁽¹³⁾

CONCLUSION

La guanfacine est un nouveau traitement contre le TDAH. La formulation à longue action de la molécule mise en marché et les cas rapportés d'hypotension et de bradycardie s'étant produits plusieurs heures après la prise du médicament incitent à la prudence quant à la durée de la période d'observation. Il est recommandé de surveiller l'état de conscience, la fréquence cardiaque ainsi que la tension artérielle pendant une période prolongée. Selon les cas répertoriés par le CAPQ, l'apparition des symptômes neurologiques et des signes cardiovasculaires a été notée entre 4 heures et 16 heures PI. Ainsi, malgré le peu de recul vis-à-vis de cette nouvelle formulation, il est possible de constater que des symptômes et des signes retardés peuvent survenir lors de surdoses volontaires et involontaires. Il sera important de consulter un centre antipoison pour connaître les dernières recommandations relatives au traitement et à la durée de la période d'observation. Enfin, l'usage de la naloxone a été signalé dans quelques rapports de cas, mais son efficacité s'est avérée variable.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers le Dr René Blais, directeur médical du Centre antipoison du Québec, pour la révision du présent document ainsi que pour ses précieux commentaires.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

TOXIQUIZ

Combien de temps après l'ingestion de la guanfacine XR le pic de concentration plasmatique est-il atteint chez les enfants et les adolescents?

- A. 3,5 heures.
- B. 5 heures.
- C. 8 heures.
- D. 13,5 heures.

* *Testez vos connaissances en ligne en cliquant sur le lien suivant :*
<http://inspq.fluidsurveys.com/surveys/dset-sondages/toxiquiz-2015-31-1/>

RÉFÉRENCES

- 1) Brault M-C, Lacourse É. Prevalence of prescribed attention-deficit hyperactivity disorder medications and diagnosis among Canadian preschoolers and school-age children: 1994-2007. *Can J Psychiatry* 2012;57(2):93–101.
- 2) Santé Canada. Summary basis of decision: INTUNIV XR; 2014. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2013_intuniv_xr_150741-eng.php (consulté le 2014-12-17).
- 3) Shire Canada inc. Monographie de produit : INTUNIV XR; 2013. [En ligne] http://www.shirecanada.com/fr/documents/INTUNIV_XR_PM_FR.pdf (consulté le 2014-12-17).
- 4) Elbe D, Reddy D. Focus on guanfacine extended-release: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(1):48-60.
- 5) Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Avis au ministre pour la mise à jour des listes de médicaments du 3 février 2014. [En ligne] http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Avis_Innovateurs_2014_02_WEB.pdf (consulté le 2014-12-17).
- 6) Centre antipoison du Québec. Liste des appels pour des intoxications par la guanfacine 2013-2015 (non publiés). Base de données TOXIN. Québec; 2015 (consultée le 2015-01-15).
- 7) Arnsten AF, Jin LE. Guanfacine for the treatment of cognitive disorders: a century of discoveries at Yale. *Yale J Biol Med* 2012;85(1):45-58.

- 8) Lowry JA, Brown JT. Significance of the imidazoline receptors in toxicology. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(5):454-69.
- 9) Minns AB, Clark RF, Schneir A. Guanfacine overdose resulting in initial hypertension and subsequent delayed, persistent orthostatic hypotension. *Clinical toxicology*. 2010;48(2):146-8.
- 10) Fossa AA, Zhou M, Robinson A, Purkayastha J, Martin P. Use of ECG restitution (beat-to-beat QT-TQ interval analysis) to assess arrhythmogenic risk of QTc prolongation with guanfacine. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(6):582-94.
- 11) Wang GS, Le Lait MC, Heard K. Unintentional pediatric exposures to central alpha-2 agonists reported to the National Poison Data System. *J Pediatr* 2014;164(1):149-52.
- 12) Tsze DS, Dayan PS. Treatment of guanfacine toxicity with naloxone. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28(10):1060-1.
- 13) Fontane E, Shiber J. A somnolent 2-year-old boy with a hyperactive brother. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29(9):1033-6.

Critique d'un article d'intérêt

LA GABAPENTINE : NOUVELLE OPTION POUR REMPLACER LES BENZODIAZÉPINES LORS D'UN SEVRAGE DE L'ALCOOL DE TYPE LÉGER À MODÉRÉ

Denis Yahiaoui

Étudiant, Faculté de médecine, Université McGill

Sophie Gosselin, M.D., C.S.P.Q., F.R.C.P.C., F.A.A.C.T.

Urgentologue et toxicologue médicale, Centre universitaire de santé McGill

Consultante en toxicologie, Centre antipoison du Québec

RÉSUMÉ

Le traitement de la dépendance à l'alcool à l'aide des benzodiazépines est connu depuis plusieurs années. Cependant, l'utilisation chronique des benzodiazépines induit des effets indésirables tels que le développement d'une dépendance subséquente à cette classe de médicaments ainsi que le développement de déficits cognitifs. Mason et collab. ont publié une étude randomisée de 12 semaines à double insu dont le but était de mesurer l'impact de l'usage de la gabapentine comme traitement sur les taux d'abstinence, de réduction d'abus d'alcool ainsi que sur les symptômes d'insomnie, de dysphorie et de ceux liés à l'envie de consommer. Lors de cette étude, les auteurs ont employé un placebo et deux dosages de gabapentine sur cent cinquante patients adultes ayant développé une dépendance à l'alcool. Les résultats positifs rapportés dans cette étude concernant plusieurs symptômes associés au sevrage alcoolique permettent de considérer la gabapentine comme une option thérapeutique en remplacement des benzodiazépines dans les cas de sevrage léger.

INTRODUCTION

En 2002, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que la consommation d'éthanol était le troisième facteur de risque de mortalité et de morbidité dans les pays développés après le tabagisme et l'hypertension artérielle. En Amérique du Nord, les maladies reliées à l'alcool représentent 14,2 % de la morbidité chez les hommes et 3,4 % chez les femmes. Au Québec, environ 1,8 % des décès sont imputables à l'alcool.⁽¹⁾

L'arrêt brutal de la consommation d'alcool chez un individu dépendant conduit à un syndrome de sevrage caractéristique comprenant de l'agitation motrice, de l'anxiété, de l'insomnie et une réduction du seuil épileptogène. La gravité du syndrome est généralement proportionnelle au degré et à la durée de l'abus d'alcool.⁽²⁾

En effet, deux systèmes de neurotransmetteurs déterminent le niveau d'excitation globale du système nerveux central. Le principal neurotransmetteur excitateur est le glutamate, qui agit sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), tandis que le principal neurotransmetteur inhibiteur est l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). La transmission de GABA est augmentée initialement par l'alcool et conduit à une activité neuronale réduite. Cette inhibition neuronale cause les effets sédatifs de l'alcool tels que l'incoordination motrice et la déficience cognitive. Cependant, la consommation chronique d'alcool mène avec le temps à

une diminution de la transmission GABAergique, et c'est cette diminution qui représente le phénomène de tolérance. Lorsque la tolérance prend effet, des doses croissantes d'alcool sont nécessaires afin de parvenir au même effet dépressur sur le système nerveux central. L'exposition chronique à l'alcool régule également les récepteurs NMDA. La réduction brusque de la consommation chronique d'alcool conduit à une suractivation du système exciteur NMDA par rapport au système inhibiteur GABA.^(3,4) La consommation excessive d'alcool, même pendant une semaine, peut entraîner des symptômes de sevrage bénins à l'arrêt, et la consommation excessive pendant plus d'un mois conduit à des symptômes de sevrage importants. La raison pour laquelle certains individus présentent des symptômes de sevrage plus importants que d'autres individus n'est pas encore complètement élucidée, cependant la prédisposition génétique semble jouer un rôle.⁽⁵⁾ Une exposition chronique à l'alcool conduit à une réduction des effets sur les récepteurs GABA; le cerveau développe donc une tolérance aux effets de l'alcool, c'est-à-dire que des doses de plus en plus considérables d'alcool sont nécessaires pour ressentir les mêmes effets sédatifs sur les récepteurs GABA.

L'objectif de cet article est de présenter et de critiquer une récente étude portant sur l'usage de la gabapentine afin de traiter la dépendance à l'éthanol. En effet, Mason et collab. ont publié, en novembre 2013, une étude randomisée à double insu d'une durée de 12 semaines sur l'utilisation de la gabapentine. Cette étude, menée auprès de 150 patients adultes, concernait l'usage de la gabapentine pour traiter les dépendants alcooliques.⁽⁵⁾

MÉTHODE

L'étude a été menée en Californie d'avril 2004 à février 2010 sur un seul site. Le consentement de tous les patients a été obtenu, et le protocole a été préalablement approuvé par le comité d'éthique du Scripps Green Hospital and Clinics. Les critères d'inclusion étaient : être âgé de plus de 18 ans, avoir reçu un diagnostic de dépendance à l'alcool en conformité avec les critères diagnostiques du DSM IV et s'être abstenu d'en consommer pendant au moins 3 jours avant le processus de randomisation. Les patients dont le score était supérieur à 9 au test *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale – Revised* (CIWA-Ar)⁽⁶⁾; qui étaient sobres depuis plus d'un mois; avaient développé une dépendance à une autre substance que la nicotine ou dont le test de dépistage urinaire s'était révélé positif pour ce qui est de la présence de la méthamphétamine, de la cocaïne, des benzodiazépines, du tétrahydrocannabinol, de la méthadone ou d'autres opiacés; souffraient de maladies psychiatriques ou médicales significatives; prenaient une médication pouvant interférer avec la gabapentine; ou qui avaient l'obligation de suivre un traitement imposé par une cour de justice ont été exclus. Les groupes de patients retenus ont respectivement reçu, étalé sur une période de 12 semaines, soit un placebo, soit une dose fixe de gabapentine de 900 mg ou de 1 800 mg.

Les envies de consommer ont été évaluées au moyen du *Questionnaire sur l'envie d'alcool*, tandis que l'humeur a été évaluée à l'aide de *L'inventaire de dépression de Beck II*. Quant aux troubles du sommeil, ils ont été rapportés par les patients en utilisant hebdomadairement *l'Index de qualité du sommeil de Pittsburgh*. L'usage d'alcool a pour sa part été quantifié avec la mesure de la consommation standard de 14 g d'éthanol. Un usage abusif était défini *a priori* par plus de 4 consommations standards par jour pour les femmes et par plus de 5 consommations par jour pour les hommes. Grâce à des études préalables, il a été possible

de calculer qu'avec 50 patients par groupe l'étude de Mason et collab. permettrait de détecter une différence moyenne entre la gabapentine et le placebo avec une puissance de 80 % et un niveau de confiance alpha de 0,05. Les trois groupes étaient comparables pour les mesures démographiques de base.

RÉSULTATS

Le nombre de consommations standards par semaine et le nombre de jours où il y a eu une consommation abusive étaient les mesures primaires recherchées. L'observance rapportée est de 96 %.

La gabapentine est supérieure au placebo en ce qui concerne les mesures d'abstinence complète, soit 17 % pour le groupe ayant reçu 1 800 mg et 11 % pour le groupe ayant reçu 900 mg comparativement à 4,1 % pour le groupe ayant reçu le placebo (voir les tableaux 1 et 2). Le traitement où une dose de 1 800 mg était administrée s'est avéré le plus efficace avec un nombre nécessaire pour traiter (NNT) de 8 et un rapport des cotes (OR) de 4,8. Le taux de réduction d'abus d'alcool rapporté est respectivement de 22,5 %, de 29,6 % et de 44,7 % pour les groupes ayant reçu un placebo, 900 mg ou 1 800 mg de gabapentine (voir le tableau 3). Des effets linéaires reliés à la dose ont aussi été observés pour l'insomnie, la dysphorie et les envies de consommer.

Tableau 1 Comparaison entre la gabapentine et le placebo

	Gabapentine comparativement au placebo
Abstinence complète	$X^2=4,19$ P= 0,04
Réduction de l'usage abusif	$X^2=5,39$ P= 0,02

Tableau 2 Nombre de patients nécessaires pour traiter à l'aide de la gabapentine

	Gabapentine dose de 1 800 mg
Abstinence complète	NNT= 8 OR = 4,8
Réduction de l'usage abusif	NNT= 5 OR = 2,8

Tableau 3 Réduction des symptômes

	Gabapentine dose de 1 800 mg comparativement au placebo
Sommeil (Index de qualité du sommeil de Pittsburgh)	- 1,5 (95 % CI, -2,1 à -0,8)
Envie de consommer (Questionnaire sur l'envie d'alcool)	- 6,8 (95 % CI, -1,5 à -12,1)
Symptômes dépressifs (Inventaire de dépression de Beck II)	- 1,1 (95 % CI, -2,0 à -0,3)

DISCUSSION

Les deux benzodiazépines les plus couramment utilisées dans le traitement et la prise en charge du sevrage d'alcool, soit le lorazépam et l'oxazépam, ont une courte durée d'action. Ces substances peuvent entraîner une dépendance et provoquer un syndrome de retrait lors d'un arrêt brusque. Par contre, ces médicaments ne sont pas oxydés par le foie et peuvent donc être particulièrement utiles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et chez les personnes âgées. Certains cliniciens préfèrent les benzodiazépines à longue durée d'action telles que le diazépam ou le chlordiazépoxyde. Ceci dans le but de favoriser une baisse progressive de la concentration plasmatique et, en quelque sorte, un autosevrage, étant donné les propriétés pharmacologiques de ces molécules.

Il a été démontré que la gabapentine était aussi efficace que le lorazépam et est supérieure au placebo dans la réduction de la gravité des symptômes de sevrage de l'alcool, et est associée à une diminution des envies de consommer posttraitement, à une baisse de l'anxiété et à une moins grande sédation comparativement au lorazépam. La gabapentine n'est pas métabolisée dans le foie et n'induit pas les enzymes hépatiques. D'ailleurs, les interactions pharmacocinétiques de la gabapentine avec d'autres médicaments sont négligeables, et l'élimination de la substance se fait par les reins.^(7,8)

Cette étude est intéressante, car elle offre une perspective sur d'autres effets que la réduction de la consommation d'alcool ou l'abstinence complète en mesurant des paramètres ayant un impact considérable sur la qualité de vie des patients aux prises avec un problème de dépendance à l'alcool, des paramètres tels que l'insomnie, l'anxiété et la dysphorie. L'effet thérapeutique augmente aussi avec la dose utilisée (900 mg comparativement à 1 800 mg). Ceci concorde avec le principe de pharmacotoxicologie de la courbe de relation dose-effet. Une étude avait comparé l'usage de la gabapentine avec celui du chlordiazépoxyde chez 28 patients. Selon les observations, l'efficacité de la gabapentine serait à tout le moins comparable et possiblement supérieure à celle du chlordiazépoxyde compte tenu de la sédation moindre observée avec la gabapentine.⁽⁹⁾ Une autre étude randomisée comparant la gabapentine avec le lorazépam a conclu que la gabapentine semble être aussi efficace que les benzodiazépines dans la réduction des symptômes de sevrage tout en présentant l'avantage supplémentaire de causer moins de sédation et de dysphorie, et de réduire l'envie de consommer lors de la période postsevrage.⁽⁸⁾

Cependant, il existe des limites importantes à l'étude de Mason et collab. Le nombre de participants n'ayant pas complété l'étude dans chacun des trois groupes est significatif (19, 27 et 19 sur 150), bien qu'il soit également distribué dans les trois groupes. De plus, la sélection des patients de l'étude est quelque peu restrictive, puisqu'elle n'inclut que les patients ayant uniquement une dépendance à l'alcool ou à la nicotine et exclut les autres patients ayant développé une codépendance à d'autres substances. Cette sélection limite la généralisation des résultats de cette étude à une population plus large, qui est souvent aux prises avec des problèmes de dépendance à plusieurs substances concurremment.

D'autres études où le nombre de participants est plus élevé et qui incluent des patients ayant des codépendances à d'autres substances, ou souffrant d'autres maladies psychiatriques ou conditions médicales sont nécessaires afin de pouvoir déterminer si l'usage de la

gabapentine pourrait être étendu à une plus grande population de patients en début d'abstinence et afin de la maintenir.

CONCLUSION

La gabapentine semble avoir des effets bénéfiques sur la réduction des méfaits dus à l'alcool en atténuant davantage que le placebo les symptômes reliés à l'insomnie, à l'envie de consommer, à l'abus d'alcool et à la dysphorie. Les effets rapportés dans cette étude sont proportionnels à la dose. La gabapentine s'avère un choix sécuritaire et efficace pour remplacer les benzodiazépines dans le traitement du sevrage d'alcool de type léger à modéré et devrait être davantage considérée par les intervenants de première ligne lors de la prise en charge de patients présentant des symptômes de sevrage d'alcool.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Sophie Gosselin, M.D.
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest, local C4.69
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
Télécopieur : 514 843-2852
Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

TOXIQUIZ

Lequel des énoncés suivants est vrai?

- A. La gabapentine augmente l'insomnie chez les patients aux prises avec une dépendance à l'alcool.
- B. La gabapentine peut produire une réduction de plus de 75 % des symptômes d'envie de consommer chez des patients aux prises avec une dépendance à l'alcool.
- C. La gabapentine réduit la consommation abusive d'alcool de plus de 30 % lorsqu'elle est prise à des doses de 1 800 mg par jour.
- D. La gabapentine n'a aucun effet bénéfique.

* Testez vos connaissances en ligne en cliquant sur le lien suivant :
<http://inspq.fluidsurveys.com/surveys/dset-sondages/toxiquiz-2015-31-1/>

RÉFÉRENCES

- 1) Lambert R, April N, Bégin C, Morin R. Public policy and health-alcohol consumption and public health in Québec. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2013, 10 p.
- 2) Muncie HL Jr., Yasinian Y, Oge L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. Am Fam Physician. 2013;88(9):589-95.
- 3) Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. Am J Psychiatry 1995;152(3)332-40.

- 4) Grobin AC, Matthews DB, Devaud LL, Morrow AL. The role of GABA_A receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(1-2):2-19.
- 5) Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174(1):70-7.
- 6) Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84(11):1353-7.
- 7) Furiere FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1691-700.
- 8) Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, Randall JC. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(9):1582-8.
- 9) Stock CJ, Carpenter L, Ying J, Greene T. Gabapentin versus chlordiazepoxide for outpatient alcohol detoxification treatment. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(7-8):961-9.

Rapport

APPELS AU CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC CONCERNANT LA VEUVE NOIRE OU LA RECLUSE BRUNE, 2009-2014

Maude St-Onge, M.D., M. Sc., F.R.C.P.C., Ph. D (candidate)

Urgentologue et intensiviste, Centre hospitalier universitaire de Québec

Fellow en pharmacologie clinique et toxicologie

Doctorante en sciences médicales, Université de Toronto

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique

Institut national de santé publique du Québec

RÉSUMÉ

Une analyse descriptive des cas de morsures infligées par des araignées, répertoriés par le Centre antipoison du Québec, a été effectuée pour la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014. Parmi les 140 cas de morsures infligées par des araignées, quatre cas de morsures infligées par la veuve noire et deux cas de morsures infligées par la recluse brune ont été rapportés. Aucun de ces 6 patients n'a présenté de toxicité sévère ou n'a requis l'administration d'antivenin. Les traitements de soutien (tels le nettoyage de la plaie, l'application de glace, la prise d'anti-inflammatoires, l'administration du vaccin contre le tétanos au besoin et l'administration d'antibiotiques dans les cas de suspicion d'infections ou de plaies déchiquetées) ne doivent pas être négligés. L'administration de l'antivenin devrait être réservée aux cas de morsures infligées par des veuves noires, présentant une symptomatologie systémique grave persistante malgré l'administration d'opioïdes et de benzodiazépines. Bien que les cas de morsures par ces types d'arachnides soient rares, l'impact de ces morsures sur la santé peut être important. L'antivenin doit être accessible dans les 48 heures pour les cas présentant une toxicité sévère à la suite d'une morsure infligée par une veuve noire.

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, les médias ont fait état de cas de veuves noires trouvées dans des grappes de raisin ou dans d'autres produits importés des États-Unis.⁽¹⁻⁶⁾ Le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ) mentionne que 4 à 5 cas de morsures infligées par des veuves noires leur sont généralement rapportés chaque année.⁽⁴⁾ On considère que seules les morsures de deux types d'araignées trouvées aux États-Unis pourraient avoir des conséquences sur la santé, soit celles de la veuve noire (*Lactrodectus mactans*) et de la recluse brune (*Loxosceles reclusa*); la figure 1 montre les deux types d'arachnides.⁽⁷⁾ Leur importation avec certains produits de consommation pourrait ainsi comporter un risque supplémentaire pour la population québécoise.

Certains professionnels de la santé ont récemment demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'il était pertinent d'avoir en réserve des antivenins au Québec. Or, aucun établissement de santé participant au *Registre provincial des antidotes* hébergé

par l'INSPQ ne possède un antivenin spécifique permettant de traiter les morsures infligées par des araignées venimeuses.⁽⁸⁾

Cet article a pour objectifs de définir l'incidence et les caractéristiques des envenimations causées par la veuve noire ou la recluse brune au Québec, et de faire un bref rappel relativement à la prise en charge des patients chez qui une morsure infligée par l'un de ces deux types d'araignées est suspectée. Faire état de ces précisions permettra d'alimenter la discussion en ce qui a trait à la nécessité d'avoir en réserve des antivenins au Québec.

Figure 1 La veuve noire et la recluse brune



MÉTHODE

Afin de définir l'incidence et les caractéristiques des envenimations causées par la veuve noire et la recluse brune, une analyse descriptive des cas répertoriés dans la base de données du Centre antipoison du Québec (CAPQ) pour la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014 a été réalisée. Tous les cas concernant une exposition potentielle à une araignée ont d'abord été extraits. Puis, une analyse de chaque dossier était réalisée lorsqu'il était question d'une envenimation potentielle causée par une veuve noire ou une recluse brune. Les caractéristiques colligées incluaient l'âge, le sexe, le type d'exposition, la symptomatologie, les traitements administrés de même que les séquelles (s'il y avait lieu).

Pour documenter la prise en charge des patients chez qui l'on suspecte une morsure infligée par une veuve noire ou une recluse brune, les publications indexées dans *Medline*, repérées à l'aide de mots clés – (« brown recluse » OR « black widow ») AND (« North America » OR « United States » OR « Canada »), ont été consultées.

RÉSULTATS

Cas rapportés au Centre antipoison du Québec

Le CAPQ a été consulté pour 140 cas de morsures potentielles infligées par des araignées entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2014 (voir le tableau 1). La majorité des patients étaient symptomatiques (121/140) et présentaient des signes et des symptômes dans les 6 premières heures suivant la morsure (66 patients en moins de 30 minutes). Un total de quatre cas d'envenimation potentielle causée par une veuve noire (un en 2010, deux en 2011 et un en 2012) et deux cas causés par une recluse brune (un en 2010 et un en 2014) ont été documentés.

Tableau 1 Caractéristiques des cas d'exposition à une araignée

	Incidence	Masculin: Féminin	Âge			Toxicité modérée à sévère
			0 à 15 ans	16 ans et plus	Inconnu	
Araignées	140	67:73	21	118	1	5
• Veuve noire	4/140	2:2	1	3	0	0
• Recluse brune	2/140	2:0	0	2	0	0

La majorité des patients mordus par des araignées ont été observés à la maison (113/140). Parmi eux, un seul patient a été dirigé vers un centre hospitalier. Enfin, aucun patient potentiellement mordu par une veuve noire ou une recluse brune n'a présenté de toxicité sévère. Ainsi, dans ces cas, l'administration d'antivenin s'avérait inutile.

Prise en charge des patients symptomatiques à la suite d'une morsure infligée par une veuve noire

Le venin de la veuve noire contient de l'alpha-latrotoxine provoquant une relâche d'acétylcholine présynaptique.⁽⁹⁾ La personne mordue ressent habituellement dès la première heure des douleurs musculaires et des spasmes. La douleur peut être suffisamment intense pour imiter un infarctus du myocarde ou un abdomen aigu. Le patient peut également présenter des nausées, des vomissements, une céphalée, une faiblesse locale ou généralisée, de la tachycardie, de l'hypertension, de la diaphorèse ou un œdème au site de la morsure. Les signes et les symptômes de toxicité sont rarement mortels et s'estompent habituellement en 48 à 72 heures.⁽⁷⁾ Malgré tout, la toxicité peut se compliquer d'un syndrome du compartiment, d'une crise hypertensive, d'une détresse respiratoire, d'un infarctus du myocarde ou d'un travail prématuré chez les femmes enceintes.⁽⁹⁾

Lorsqu'une personne a été mordue par une veuve noire, il faut d'abord laver la plaie, placer de la glace sur cette dernière et administrer à la personne mordue la prophylaxie antitétanique au besoin. La gestion de la douleur est fondamentale dans le traitement de l'envenimation. Les patients présentant une morsure de grade 1 (douleur locale, signes vitaux normaux) peuvent habituellement être traités avec de la glace et des anti-inflammatoires. Par contre, dans les cas de morsures de grade 2 (douleur musculaire s'étendant jusqu'au thorax ou à l'abdomen, diaphorèse locale, signes vitaux normaux), il s'avère nécessaire d'administrer un opioïde ainsi qu'une benzodiazépine par voie intraveineuse. L'administration d'antivenin (*L. mactans* [equine]) permet de soulager plus

rapidement les symptômes et d'écourter le séjour au centre hospitalier.⁽¹⁰⁾ Cependant, considérant que l'antivenin dérivé d'anticorps IgG équins est associé à des réactions d'hypersensibilité⁽¹¹⁾, il est uniquement indiqué pour les cas graves de grade 3 (douleur généralisée, diaphorèse, hypertension, tachycardie, nausées, vomissements, céphalées), de douleur difficile à soulager, de priapisme ou de crise hypertensive par exemple.⁽⁹⁾ Un seul cas de réaction anaphylactique a été rapporté à ce jour.⁽¹²⁾ Un nouveau fragment (F(ab)2) moins allergisant est présentement à l'étude.⁽¹⁰⁾

Prise en charge des patients symptomatiques à la suite d'une morsure infligée par une recluse brune

Le venin de la recluse brune contient de la sphingomyélinase D, une enzyme apparemment responsable de l'activation des neutrophiles. Quoique la douleur soit moindre que dans les cas de morsures infligées par une veuve noire, la relâche de cytokines pro-inflammatoires peut également causer une douleur intense.⁽¹³⁾ Un érythème, suivi d'une nécrose centrale, se forme dans approximativement 40 % des cas de morsures, et cette nécrose laisse une cicatrice dans 13 % des cas. Les manifestations systémiques sont rares, mais certains patients peuvent développer une coagulopathie, de l'hémolyse et un érythème ressemblant à la rougeole.⁽⁷⁾

On peut guérir la plupart des morsures simplement en lavant la plaie de la personne mordue, en élevant le membre atteint et en appliquant de la glace, ainsi qu'en administrant la prophylaxie antitétanique au besoin. Certaines morsures nécessiteront l'administration d'antihistaminiques et d'anti-inflammatoires. L'administration de corticostéroïdes pourrait prévenir l'apparition de l'hémolyse et de l'insuffisance rénale, mais leur utilisation est controversée. Parmi les autres traitements proposés, il faut noter la dapsonne, parfois employée pour limiter la réponse inflammatoire, ainsi que l'oxygénothérapie hyperbare et la chirurgie (attendre au moins 6 à 8 semaines, une fois que la plaie s'est stabilisée) pour améliorer la guérison de la plaie. Des greffes de peau sont rarement requises. Enfin, le recours à la nitroglycérine ainsi qu'aux électrochocs s'est fait de manière anecdotique.⁽¹⁴⁾

DISCUSSION

Selon les appels répertoriés par le CAPQ, les cas d'exposition à la veuve noire au Québec sont peu nombreux. Aucun patient n'a à ce jour présenté une symptomatologie assez grave pour nécessiter l'administration d'antivenin. Quoique ce dernier soit associé à des réactions d'hypersensibilité, il permet un meilleur et plus rapide contrôle des symptômes. Ainsi, pour les cas plus graves, il pourrait être utile d'avoir accès à un antivenin en moins de 48 heures, sans qu'il soit disponible dans tous les centres hospitaliers.

Il faut noter que tous les cas de morsures infligées par des veuves noires ou des recluses brunes ne sont pas systématiquement répertoriés dans la base de données du CAPQ. Il est donc possible que l'incidence réelle soit plus élevée. Cependant, la plupart du temps, lorsqu'une morsure d'araignée est suspectée, la lésion est due à une autre condition.^(15, 16) Par exemple, dans le cas de 600 morsures suspectées, 80 % avaient une autre origine.⁽¹⁷⁾ Les piqûres d'insectes, l'érysipèle, le furoncle, l'herpès, l'impétigo, la maladie de Lyme, la pyodermie, la syphilis, la maladie de Chagas, l'anthrax cutané, la dermatomycose, la dermatite de contact, les brûlures chimiques, les ulcères diabétiques, la stase veineuse et l'érythème polymorphe font partie du diagnostic différentiel.⁽⁷⁾ Juckett et collab. (2013)

suggèrent d'ailleurs de considérer une infection au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) chez tout patient se présentant avec une lésion suspecte de morsure d'araignée.⁽⁷⁾

Le MAPAQ recommande aux consommateurs de retirer les raisins de la grappe avant de les donner à un enfant et de laver les raisins avec soin sous l'eau tiède du robinet. Si une araignée tombe dans l'évier, le MAPAQ conseille de la tuer plutôt que de la capturer.⁽⁴⁾ En cas de morsure, il faut appeler le CAPQ afin d'assurer une première évaluation et prise en charge. Si le spécimen d'araignée peut être conservé, cela pourra faciliter son identification. Cependant, la priorité doit être d'éviter toute nouvelle envenimation. Pour traiter la morsure, il faut appliquer de la glace enveloppée dans un sac ou une serviette sur la zone affectée pendant quinze minutes une à deux fois toutes les heures et laisser le membre au repos. Les patients présentant une douleur intense ou des signes d'envenimation systémique devront être évalués au centre hospitalier où une prise en charge, comme cela a été décrit précédemment, pourra être entreprise. Dans le cas des morsures de grade 3 infligées par des veuves noires, qui sont réfractaires aux traitements de soutien, le ministère de la Santé et des Services sociaux devrait considérer une stratégie permettant de rendre l'antivenin accessible aux centres hospitaliers québécois en moins de 48 heures, sans qu'il soit nécessaire de le stocker dans tous les établissements.

CONCLUSION

Même si les cas de morsures infligées par une veuve noire ou une recluse brune sont rares, les conséquences pour la santé peuvent être importantes si un patient présente une toxicité sévère. Les traitements de soutien (tels le nettoyage de la plaie, l'application de glace, la prise d'anti-inflammatoires, l'administration de prophylaxie antitétanique et l'usage de l'antibiothérapie dans les cas de suspicion d'infection ou de plaies déchiquetées) ne doivent pas être négligés. Lors d'une envenimation causée par la veuve noire, l'administration d'un opioïde et d'une benzodiazépine prend toute son importance. L'antivenin doit être réservé aux cas graves et réfractaires. Lors des présentations cliniques similaires à une envenimation causée par la recluse brune, l'administration de corticostéroïdes et de dapsons de même que le recours à l'oxygénothérapie hyperbare peuvent être considérés. La chirurgie est, quant à elle, envisagée une fois que la lésion est stable (6 à 8 semaines après l'envenimation).

Les expositions aux morsures d'araignées venimeuses pourraient devenir plus fréquentes en raison des changements climatiques. En effet, un groupe de scientifiques a démontré par modélisation que les changements climatiques pourraient impliquer une migration des recluses brunes vers le nord. Cette migration pourrait atteindre le Québec dans les 30 à 40 prochaines années.⁽¹⁸⁾ Par conséquent, il est pertinent que le personnel médical demeure à l'affût.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers mesdames Lyse Lefebvre et Anne Letarte pour l'extraction des données statistiques ainsi qu'envers le Dr René Blais, directeur médical du Centre antipoison du Québec, pour ses précieux commentaires.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

TOXIQUIZ

Chez quel patient l'administration d'antivenin serait-elle indiquée?

- A. Enfant de 10 ans ayant été mordu par une recluse brune et présentant des symptômes systémiques graves.
- B. Homme de 30 ans présentant une morsure au membre supérieur gauche, des douleurs localisées au niveau de la blessure et s'étendant au thorax, qui ne répond pas à l'administration d'acétaminophène.
- C. Femme de 40 ans présentant une plaie nécrotique au membre inférieur gauche.
- D. Homme de 60 ans présentant une morsure au membre inférieur droit, de la douleur généralisée, des nausées, des vomissements, de la diaphorèse, de la tachycardie et de l'hypertension réfractaires à l'administration d'opioïdes et de benzodiazépines.

* *Testez vos connaissances en ligne en cliquant sur le lien suivant :*
<http://inspq.fluidsurveys.com/surveys/dset-sondages/toxiquiz-2015-31-1/>

RÉFÉRENCES

- 1) Vaillancourt P. Une veuve noire vivante trouvée dans des raisins. Nouvelles Hebdo 2013; [En ligne] <http://www.nouvelleshebdo.com/Actualites/2013-09-27/article-3409359/Une-veuve-noire-vivante-trouvee-dans-des-raisins/1> (consulté le 2015-01-19).
- 2) Michaud G. Peur bleue! Elle trouve une veuve noire dans son sac de raisins. Le Courrier du Sud 2008 ; [En ligne]. <http://www.lecourrierdusud.ca/2008/08/15/peur-bleue-elle-trouve-une-veuve-noire-dans-son-sac-de-raisins> (consulté le 2015-01-19).
- 3) Lévesque L. Attention à la veuve noire. Le Quotidien 2012; [En ligne] <http://www.lapresse.ca/le-quotidien/201210/07/01-4581089-attention-a-la-veuve-noire.php> (consulté le 2015-01-19).
- 4) Massé CA. Le MAPAQ suit l'évolution de la situation. Agence QMI 2012; [En ligne] <http://fr.canoe.ca/infos/quebeccanada/archives/2012/07/20120720-183006.html> (consulté le 2015-01-19).
- 5) Gare aux veuves noires dans les raisins! Le Devoir 2004; [En ligne] <http://www.ledevoir.com/societe/actualites-en-societe/69955/gare-aux-veuves-noires-dans-les-raisins> (consulté le 2015-01-19).

- 6) Une araignée aurait été trouvée dans des raisins. Le Manic; [En ligne]. <http://www.lemanic.ca/?q=une-araign%C3%A9e-aurait-%C3%A9t%C3%A9-trouv%C3%A9e-dans-des-raisins> [consulté le 2015-01-19].
- 7) Juckett G. Arthropod bites. *Am Fam Physician* 2013;88(12):841-7.
- 8) Registre provincial des antidotes. Institut national de santé publique du Québec 2014. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/registre-provincial-des-antidotes.aspx> (consulté le 2015-01-19).
- 9) Camp NE. Black widow spider envenomation. *J Emerg Nurs* 2014;40(2):193-4.
- 10) Monte AA. Black widow spider (*Latrodectus mactans*) antivenom in clinical practice. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(10):1935-9.
- 11) Isbister GK, Graudins A, White J, Warrell D. Antivenom treatment in arachnidism. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41(3):291-300.
- 12) Hoyte CO, Cushing TA, Heard KJ. Anaphylaxis to black widow spider antivenom. *Am J Emerg Med* 2012;30(5):836 e1-2.
- 13) Payne KS, Schilli K, Meier K, Rader RK, Dyer JA, Mold JW, Green JA, Stoecker WV. Extreme pain from brown recluse spider bites: model for cytokine-driven pain. *JAMA Dermatol* 2014;150(11):1205-8.
- 14) Andersen RJ, Campoli J, Johar SK, Schumacher KA, Allison EJ, Jr. Suspected brown recluse envenomation: a case report and review of different treatment modalities. *J Emerg Med* 2011;41(2):e31-7.
- 15) Vetter RS, Bush SP. Reports of presumptive brown recluse spider bites reinforce improbable diagnosis in regions of North America where the spider is not endemic. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):442-5.
- 16) Vetter RS. Arachnids misidentified as brown recluse spiders by medical personnel and other authorities in North America. *Toxicon* 2009;54(4):545-7.
- 17) Russell FE, Gertsch WJ. For those who treat spider or suspected spider bites. *Toxicon* 1983;21(3):337-9.
- 18) Saupe EE, Papes M, Selden PA, Vetter RS. Tracking a medically important spider: climate change, ecological niche modeling, and the brown recluse (*Loxosceles reclusa*). *PLoS One* 2011;6(3):e17731.

International

USAGE DÉTOURNÉ DE LA GAMMA-BUTYROLACTONE EN FRANCE : BILAN 3 ANS APRÈS L'APPLICATION D'UN ARRÊTÉ D'INTERDICTION DE VENTE

Patrick Nisse, M.D.

Médecin, responsable de l'Unité Fonctionnelle de Toxicovigilance,
Centre antipoison et toxicovigilance, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille,
France

RÉSUMÉ

La gamma-butyrolactone (GBL) est un solvant industriel. Après ingestion, elle est rapidement métabolisée en gamma-hydroxybutyrate (GHB), une substance classée comme étant stupéfiante dont l'usage festif est illicite, rendant ainsi l'accessibilité du GHB difficile pour le public. Du fait de la constatation d'une augmentation de la consommation de GBL à des fins toxicomaniaques, la France a promulgué en 2011 un arrêté interdisant la vente au public de produits contenant cette substance en grande quantité ou bien fortement concentrée. Un bilan des appels reçus dans l'un des neuf centres antipoison français durant les trois années qui ont suivi l'application de cet arrêté montre le peu d'efficacité d'une telle mesure de restriction et ne met en évidence aucune diminution des appels concernant l'ingestion volontaire de GBL, surtout par une population masculine jeune.

INTRODUCTION

Pour faire suite à l'inscription du gamma-hydroxybutyrate (GHB) sur la liste des stupéfiants (hors des spécialités pharmaceutiques injectables) en 1999, la plupart des pays européens ont noté une augmentation de la consommation des précurseurs du GHB, notamment celle de la gamma-butyrolactone (GBL) à la fois à des fins festives et toxicomaniaques.⁽¹⁻³⁾ En réponse à ce problème émergent, la Suède, l'Italie et la Lettonie avaient opté pour la mise sous surveillance de la GBL. Au Royaume-Uni, la GBL est classée « drogue de catégorie C » depuis 2009. En France, la même année, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé (actuellement Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) avait saisi le comité de coordination de la toxicovigilance français afin qu'il rédige un rapport concernant les données disponibles dans les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) français sur le sujet.⁽⁴⁾ Dans leurs recommandations, les auteurs du rapport (membres du groupe de travail « toxicovigilance des produits chimiques » pour le Comité de Coordination de la Toxicovigilance – CCTV) ne préconisaient pas l'interdiction totale de la GBL. Par ailleurs, son inscription sur la liste des produits stupéfiants ne semblait pas techniquement possible compte tenu du fait que la GBL est employée en grande quantité dans les milieux industriels. Le recours à la procédure de restriction REACH (Registration, Evaluation and Authorization of CHemical) avait été proposé pour encadrer la circulation de la GBL dans l'Union européenne. Enfin, depuis septembre 2011, un arrêté du ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes interdit la vente et la cession au public de la GBL en tant que matière première ainsi que la vente et la cession au public de produits manufacturés contenant une concentration de GBL supérieure à 10 % ou de produits manufacturés dont le volume en GBL est de plus

de 100 ml.⁽⁵⁾ Les sanctions pénales prévues en cas de vente ou de cession de GBL au public sont de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende.

L'objectif de cet article est de valider l'impact de l'arrêté d'interdiction de vente de la GBL en France, et ce, trois ans après sa promulgation.

RÉSULTATS

L'interrogation de la base de données de l'un des centres antipoison français à propos des appels reçus entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2014 rapporte de nombreux cas d'exposition volontaire à la GBL. Ainsi ci-dessous sont résumés quelques-uns des appels reçus en Réponse Téléphonique Urgente (RTU des CAPTV). Ces appels concernent la prise ou l'administration volontaire de GBL (excluant les tentatives de suicide).

- Avril 2012 : Un homme de 48 ans prend régulièrement de la GBL. Un matin, il est retrouvé à son domicile dans le coma, bradypnéique. Il sera pris en charge par l'équipe du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) et se réveillera rapidement quelques heures plus tard à l'urgence.
- Juin 2012 : Un papa appelle pour sa fille âgée de 10 ans qui tient des propos incohérents, présente de la somnolence, puis tombe brutalement dans le coma (7 sur l'échelle de Glasgow). Elle aurait ingéré accidentellement du Star Cleaner^{MD}, un produit acheté en Allemagne pour nettoyer les graffitis. L'analyse du produit confirmera la présence quasi pure de GBL dans ce nettoyant, tandis que du GHB sera détecté dans les prélèvements biologiques de la jeune fille. L'enquête judiciaire conclura à une administration criminelle de GBL par le père dans le cadre d'une soumission chimique.
- Juillet 2012 : Un homme de 48 ans fait des essais de dilution afin de trouver la bonne dose qui lui convient. Pour cela, il utilise plusieurs verres dans lesquels il verse des quantités de GBL de plus en plus importantes qu'il dilue à l'aide d'une boisson aromatisée, avant de les boire. Selon lui, il se serait trompé dans ses posologies et appelle les secours. À l'arrivée du SMUR, il est inconscient et devra être intubé; il se réveillera 9 heures plus tard en réanimation.
- Novembre 2012 : Un homme de 20 ans ingère un décongestionnant nasal; il présente un syndrome anticholinergique mal toléré. Il décide de se traiter lui-même en prenant (oralement) de la GBL dans le but de se relaxer.
- Décembre 2012 : Un homme de 29 ans ingère 1,5 ml de GBL avec de la vodka au cours d'une soirée festive. Les effets tardant à venir, il ingère 5 ml de GBL. Cet homme va rapidement tomber dans le coma; une prise en charge en réanimation s'avère donc nécessaire. Il se réveillera 4 heures plus tard.
- Février 2013 : Au cours d'une soirée, un homme de 26 ans ingère du Top Cleaner^{MD} à base de GBL (99,99 %), acheté sur Internet. Il présentera de la somnolence sans complication; son état lui permettra un retour à son domicile après 8 heures de surveillance hospitalière.

- Juin 2013 : Une jeune femme de 19 ans, polytoxicomane, ingère le contenu d'un verre dans lequel elle a mélangé du Top Cleaner^{MD} et une boisson alcoolisée; très rapidement, elle présente un coma, et son état nécessite une intubation par les services de secours et une hospitalisation.
- Octobre 2013 : Ingestion d'un nettoyant pour jantes constitué à 99 % de GBL, qui a été acheté sur Internet. L'homme de 22 ans présente un coma profond (3 sur l'échelle de Glasgow). L'intubation de ses voies aériennes ainsi que la prise en charge en réanimation durant quelques heures seront nécessaires.
- Novembre 2013 : Un homme de 30 ans ingère presque quotidiennement de la GBL, initialement pour la recherche d'effets euphorisants, mais au moment de la prise de l'appel c'est pour contrecarrer les effets de l'état de manque (insomnie et irritabilité). Il achète sur Internet un nettoyant pour jantes (teneur garantie en GBL de 99,99 %) qu'il dilue à 1 % avec de l'eau (1 ml de GBL/100 ml d'eau).
- Avril 2014 : Un homme de 33 ans est pris en charge par une équipe du SMUR à son domicile. Il présente alors un coma profond sans détresse respiratoire ni trouble hémodynamique. À son réveil à l'urgence, 7 heures plus tard, l'homme reconnaîtra avoir ingéré un nettoyant pour jantes à base de GBL acheté sur Internet. Il utilisait ce produit comme somnifère et avait augmenté la dose pour dormir plus longtemps.

Tous ces cas ne proviennent que de la base de données de l'un des neuf CAPTV français, et chacun des huit autres centres a répertorié sur la base de données nationale française des cas d'intoxication un nombre similaire, voire plus important, de cas d'intoxication par la GBL au cours des trois années considérées (2012 à 2014).

DISCUSSION

En France, la GBL n'a aucun usage thérapeutique et elle est exclusivement utilisée dans l'industrie chimique comme solvant de peintures époxydiques ou de vernis; comme additif d'huiles de coupe, de détergents et de produits de décapage ou pour dissoudre les colles cyanoacrylates.⁽⁶⁾ De plus, cette substance est employée à très faible concentration comme excipient dans les médicaments destinés à l'usage humain et entre dans la composition de produits cosmétiques (dissolvant pour vernis à ongles par exemple) ainsi que de produits de bricolage ou d'entretien (dissolvant de colle cyanoacrylate). Ce produit qui se présente sous forme liquide est incolore et a une odeur désagréable. Il est vendu sur Internet comme nettoyant pour les jantes de voiture ou comme décapant pour les graffitis.

La GBL est rapidement et complètement absorbée par voie orale, avec un pic plasmatique atteint dès la 30^e minute, voire plus précocement en cas de prise à jeun; la biodisponibilité de cette substance est supérieure à celle du GHB. La demi-vie plasmatique de la GBL est inférieure à une minute après son administration par voie intraveineuse. Après ingestion, la GBL est transformée en GHB par une enzyme, une lactonase, dans le foie et le plasma.^(7,8) Les concentrations plasmatiques de GHB ainsi obtenues sont supérieures à celles mesurées lors de l'ingestion de mêmes quantités de GHB, et elles persistent plus longtemps dans l'organisme. De même, le pic plasmatique de GHB observé lors d'une ingestion de GBL est plus précoce que lors de l'administration orale d'une même quantité de GHB. Du fait de cette métabolisation rapide, si la GBL n'est dosable ni dans le sang ni dans les urines, le GHB

produit reste détectable et quantifiable, au moyen de la chromatographie gazeuse associée à la spectrométrie de masse, dans le sang durant 4 à 8 heures après l'ingestion et dans les urines jusqu'à 12 heures après.⁽⁹⁻¹¹⁾ Or, l'interprétation des concentrations mesurées de GHB est difficile, étant donné que le produit ne se forme qu'après le décès. Chez le sujet vivant, il est cependant admis qu'une concentration sanguine supérieure à 5 mcg/ml et qu'une concentration urinaire supérieure à 10 mcg/ml sont compatibles avec un apport exogène de GHB.⁽¹²⁾ Les concentrations physiologiques de GHB dans les cheveux varient entre 0,2 et 12 ng/mg de cheveux. Ce GHB ainsi formé va augmenter les concentrations d'acétylcholine, de sérotonine, de dopamine et les taux plasmatiques d'hormone de croissance. Si la GBL semble biologiquement inactive, les effets pharmacologiques observés pour ce produit sont les mêmes que ceux observés pour le GHB du fait de sa biotransformation en GHB : effets hypnotiques, euphorisants, amnésiants, désinhibants à faible dose, mais effets convulsivants, bradycardisants et déresseurs sur la respiration à plus forte dose.

Le rapport portant sur les données des CAPTV et des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) français des années 2005 à 2009 faisait état de 4 dossiers concernant une suspicion de soumission chimique par la GBL et de 29 cas d'utilisation de la GBL dans un contexte de toxicomanie.⁽⁴⁾ L'arrêté de 2011 n'a pas modifié le détournement d'usage de la GBL. La population concernée reste la même, essentiellement une population jeune et masculine. Le lieu d'achat, quand il est connu, est constamment Internet sur des sites hébergés à l'étranger et ne vendant que par correspondance. Si ces sites se présentent comme des sites de vente de produits d'entretien pour l'automobile, la GBL est souvent le seul produit pouvant être commandé. Les produits vendus contiennent de la GBL à des concentrations supérieures à 99 %. Les forums spécialisés rappellent que la GBL ne s'achète que sur Internet;⁽¹³⁾ ces mêmes forums présentent les précautions à prendre afin que le voyage (*trip*) se déroule sans trop de problèmes, des précautions telles que : « *diluer correctement le produit, trouver la bonne dose, prendre son temps* (ne pas renouveler la dose trop tôt) et *ne pas rester seul* ». La GBL est fréquemment revendue dans les soirées festives en tant que GHB, substance illicite et recherchée par les jeunes dans les boîtes de nuit ou lors de concerts. Malgré la prise de conscience des autorités de santé à l'égard de ce produit, il reste accessible en vente libre sur Internet et est malheureusement bon marché. L'usage de la GBL expose le consommateur à des intoxications graves, potentiellement mortelles.⁽¹⁴⁾ Le degré de gravité du tableau clinique est dose-dépendant : à partir de 10 mg/kg, amnésie et hypotonie; entre 20 et 30 mg/kg, somnolence et euphorie; au-delà de 50 mg/kg, pronostic vital engagé avec possibilité de coma, de convulsions, de bradycardie et de bradypnée, un état nécessitant une prise en charge en réanimation.^(15,16) Les effets euphorisants recherchés sont généralement obtenus après l'ingestion d'une dose de 0,6 à 1,3 ml de GBL pure.^(8,17) Ces effets débutent dans l'heure qui suit la prise orale et durent quelques heures. Ils sont intensifiés par la prise simultanée de produits stimulants.⁽¹⁸⁾ La prise en charge médicale reste symptomatique, le recours à l'intubation des voies aériennes supérieures est souvent nécessaire, l'utilisation antidotique du flumazénil ne semble pas efficace, tout comme celle de la naloxone qui ne fait pas régresser les troubles de conscience.^(19,20) Quoique la physostigmine ait montré de l'efficacité dans certains cas, elle ne devrait pas être employée de façon systématique.⁽²¹⁾ Enfin, l'atropine peut être administrée en cas de bradycardie.

CONCLUSION

Malgré la promulgation d'un arrêté visant à réduire ou à interdire la vente de la GBL en grande quantité ou bien fortement concentrée au public, la notification de cas d'intoxication par la GBL auprès des CATPV français n'a pas diminué depuis 2011. La GBL reste toujours accessible (essentiellement par l'intermédiaire d'Internet), bon marché et appréciée pour un usage festif par une population jeune, plutôt masculine. Par ailleurs, à la lecture des médias canadiens, il apparaît que la libre circulation et l'usage festif de la GBL n'est pas uniquement une inquiétude européenne, c'est aussi un problème canadien.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Patrick Nisse
Centre antipoison et toxicovigilance
CHRU de Lille - 2, avenue Oscar Lambret
59037 Lille Cedex
France
Téléphone : 00333 20 444 444
Télécopieur : 00333 20 445 628
Courriel : patrick.nisse@chru-lille.fr

TOXIQUIZ

L'utilisation grandissante de la GBL dans les milieux festifs est due à :

- A. Son classement comme stupéfiant.
- B. Son goût sucré très agréable.
- C. Sa réputation d'innocuité.
- D. Ses effets identiques à ceux du GHB mais qui durent plus longtemps.

* *Testez vos connaissances en ligne en cliquant sur le lien suivant :*
<http://inspq.fluidsurveys.com/surveys/dset-sondages/toxiquiz-2015-31-1/>

RÉFÉRENCES

- 1) Mickelsson K. Gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD) as industrial chemicals and drugs of abuse. Can they be regulated? National Institute of Public Health, Stockholm; 2005. [En ligne] www.fhi.se
- 2) Van Amsterdam J, Brunt T, Pennings E, Van den Brink W. Risk assessment of GBL as a substitute for the illicit drug GHB in the Netherlands. A comparison of the risks of GBL versus GHB. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70(2):507-13.
- 3) Manus JM. Détournement du GBL : de l'industrie à la toxicomanie. *Revue Francophone des laboratoires* 2010;420:97.
- 4) Nisse P et Haramburu F. Gamma-butyrolactone : étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009; 2010. [En ligne] [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport CCTV GBL 2010.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_GBL_2010.pdf)

- 5) Arrêté du 2 septembre 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants à la gamma-butyrolactone (GBL), au 1,4-butanediol (1,4 BD) et aux produits qui en contiennent. Journal Officiel de la République Française 2011; 0208:15120. [En ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/9/2/ETSP1124197A/jo/texte>
- 6) Bonnard N, Brondeau MT, Jargot D, Pilliere F, Protois JC. Fiche toxicologique n°247, gammabutyrolactone. INRS; 2003:101-5.
- 7) Ciolino LA, Mesner MZ, Satzger RD, Machal AC, McCauley HA, Mohrhaus AS. The chemical interconversion of GHB and GBL: forensic issues and implications. J Forensic Sci 2001;46(6):1315-23.
- 8) Guidotti A, Ballotti PL. Relationship between pharmacological effects and blood and brain levels of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate. Biochem Pharmacol 1970;19(3):883-94.
- 9) Elian AA. GC-MS determination of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in blood. Forensic Sci Int 2001;122(1):43-7.
- 10) LeBeau MA, Miller ML, Levine B. Effect of storage temperature on endogenous GHB levels in urine. Forensic Sci Int 2001;119(2):161-167.
- 11) Crookes CE, Faulds MC, Forrest ARW, Galloway JH. A reference range for endogenous Gamma hydroxybutyrate in urine by gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol 2004;28(8):644-9.
- 12) Bosman IJ, Luthof KJ. Forensic cases involving the use of GHB in the Netherlands. Forensic Sci Int 2003;133 (1-2):17-21.
- 13) Miller PG, Sonderlund AL. Using the internet to research hidden populations of illicit drug users: a review. Addiction 2010;105(7):1557-67.
- 14) Fieguth A, Albrecht K, Weller JP, Kühnle R, Teske J. First report of lethal gamma-hydroxybutyrate (GHB) intoxication after consumption of gamma-butyrolactone (GBL) in Lower Saxony. Arch Kriminol 2009;223(1-2):45-51.
- 15) McKinney PE, McLaughlin SA, Palmer RB. Gamma hydroxybutyrate and its congeners. In J. Brent, K.L. Wallace, K.K. Burkhart, S.D., Phillips, J.W. Donovan (Eds.). Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Elsevier; 2005. p. 743-754.
- 16) Spadari M, Glayzal M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Une nouvelle « drogue » : le gamma-butyrolactone (GBL). Presse Med 2009;38(11):1690-1.
- 17) Hazardous Substances Data Bank (HSDB). United States National Library of Medicine (NLM). [En ligne] <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- 18) Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol, and ketamine. Am Fam Physician 2004;69(11):2619-26.
- 19) Boyer EW, Fearon D, Anderson AC, Woolf, A., Shannon, M. Child neglect leading to gamma-hydroxybutyrate ingestion. J Toxicol Clin Toxicol 2000;38(5):534-35.

- 20) Li J, Strokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyrate acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med* 1998;31(6):729-36.
- 21) Caldicott DGE, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: teaching new tricks to an old drug? *Ann Emerg Med* 2001;37(1):99-102.