

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)

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.