

Toxicologie  
clinique



# Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 2, avril 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux  
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national  
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

### Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien  
Institut national de santé publique du Québec

### Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical  
Centre antipoison du Québec

### Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative  
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique 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](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).

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

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



## TABLE DES MATIÈRES

RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE CHEZ UN PATIENT CONSOMMANT UN MÉDICAMENT OU UNE DROGUE À POTENTIEL SÉROTONINERGIQUE .....	2
INTOXICATION FATALE AUX GRAINES DE LAURIER JAUNE .....	11
TEST DE BRONCHOPROVOCATION À LA MÉTACHOLINE ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE .....	16

## RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE CHEZ UN PATIENT CONSOMMANT UN MÉDICAMENT OU UNE DROGUE À POTENTIEL SÉROTONINERGIQUE

**Véronique Bédard, M. Sc.**

Pharmacienne, Institut national de santé publique du Québec

### Résumé

Depuis une dizaine d'années, des cas de toxicité au système nerveux central secondaires à l'administration de bleu de méthylène par voie intraveineuse ont été rapportés. Il est ressorti que cette toxicité survenait uniquement chez des patients consommant des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Les cas rapportés ont été revus. La symptomatologie présente chez ces patients concorde majoritairement avec celle du syndrome sérotoninergique. Il a également été établi que le bleu de méthylène est un puissant inhibiteur de la monoamine oxydase A, ce qui expliquerait l'interaction avec les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine provoquant ainsi le syndrome sérotoninergique. Ce toxidrome est une situation clinique grave nécessitant une prise en charge rapide et complexe. Des précautions doivent donc être prises pour éviter une telle interaction.

### Introduction

Le bleu de méthylène (BM) est un dérivé de la phénothiazine dont l'utilisation la plus répandue par voie intraveineuse (IV) est lors de parathyroïdectomies. Il agit alors comme marqueur afin de localiser les glandes parathyroïdes, ce qui minimise les dommages nerveux et réduit le temps opératoire<sup>(1-4)</sup>. Il est également utilisé, entre autres, dans le traitement de la méthémoglobinémie, de la vasoplégie et du sepsis<sup>(1,2)</sup>. Depuis 1999, plusieurs cas de « toxicité au système nerveux central (SNC) » décrits initialement comme étant des encéphalopathies ou des déliriums, à la suite de l'administration de BM IV, ont été publiés<sup>(1-3)</sup>. Avec l'augmentation du nombre de cas et l'analyse rétrospective des cas précédents, il a été démontré que les patients présentant une toxicité au SNC avaient tous reçu un antidépresseur inhibant le recaptage de la sérotonine. L'hypothèse d'une interaction entre le BM et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) menant à un syndrome sérotoninergique (SS) également appelé toxicité sérotoninergique, a été donc émise<sup>(1-4)</sup>. Cette interaction, plutôt qu'une toxicité intrinsèque du BM, expliquerait la symptomatologie décrite.

Santé Canada a publié, en février 2011, un avis aux professionnels de la santé signalant des cas de SS survenus à la suite de l'administration du BM IV à des patients recevant un IRS. Plusieurs de ces cas avaient nécessité une admission à l'unité de soins intensifs<sup>(5)</sup>. Cet avis prévoyait une mise à jour de l'information posologique du BM, ainsi que des recommandations sur l'arrêt des IRS en vue de l'administration de BM IV. Pour sa part, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a émis, en juillet 2011, un communiqué à l'intention des professionnels de la santé et du public avisant du risque d'interaction entre le BM IV et les médicaments à propriétés sérotoninergiques<sup>(6)</sup>. Des recommandations pour la gestion de cette interaction y sont proposées. Dans un deuxième communiqué, en octobre 2011, la FDA précisait la nature des substances impliquées dans les cas disponibles et mentionnait qu'elle effectuait un suivi de la situation<sup>(7)</sup>.

L'objectif de cette revue de littérature est de présenter les cas publiés suivis d'une analyse de cette interaction.

### Méthodologie

Une recherche a été effectuée sur la base de données Medline à partir des termes « méthylène bleu », « sérotonin », « sérotonin syndrome » et « sérotonin toxicity ». Les références des articles retenus ont ensuite été consultées afin de sélectionner les articles pertinents à cette revue de littérature. Il a été possible d'identifier plusieurs revues de littérature décrivant les mêmes cas. Quatorze cas et deux séries de cas ont ainsi été retenus<sup>(1-3)</sup>. Un cas supplémentaire non cité dans les revues de littérature a également été retenu<sup>(4)</sup>.

### Résultats

Les différents cas publiés sont présentés au tableau 1 (voir annexe de l'article).

Ainsi, quinze cas de SS possibles, probables ou définitifs secondaires à l'administration de BM IV sont rapportés dans la littérature. Tous les cas rapportés impliquent des patients ayant reçu un IRS avant l'administration de BM IV; aucun cas de SS en l'absence d'un IRS n'a été rapporté par les auteurs.

Huit cas sont classés définitifs et sévères, un cas définitif et modéré, trois cas probables et sévères, deux cas probables et modérés et un cas possible. Le début de la symptomatologie, lorsque rapporté, est rapide : moins d'une heure dans huit cas et moins de trois heures dans un autre. Huit cas signalent une admission à l'unité de soins intensifs desquels cinq patients ont dû être intubés. Pour les cas où la rémission est documentée par les auteurs, cette dernière est survenue en moins de deux semaines. Pour huit patients, il y a eu rémission complète au jour 4 ou moins.

Le cas de Patel et collab. (2006), mentionné par certains auteurs, n'a pas été retenu puisqu'il n'y avait pas suspicion de syndrome sérotoninergique<sup>(2)</sup>. Tous les cas rapportés ont impliqué le BM IV pour une parathyroïdectomie, sauf ceux de Shanmugam et collab. (chirurgie cardiaque) et Schweibert et collab. (chirurgie urétérale). Les doses de BM variaient de 1 à 7,5 mg/kg IV administré usuellement sur environ une heure pré/périopératoire, bien que généralement non détaillé dans les rapports de cas<sup>(1)</sup>.

La probabilité et la sévérité ont été déterminées par Gillman en utilisant le Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC)<sup>(1)</sup>. Il est à noter que les cas ont été déterminés comme étant « probables » par Gillman lorsque la symptomatologie décrite était suggestive de clonus sans que ce terme soit spécifiquement utilisé.

Le cas de Mihai et collab. (2007) a été classé « possible », car il n'y avait aucune autre étiologie possible et il a été suspecté que l'anesthésie avait masqué certains signes du SS<sup>(1)</sup>.

Le tableau 2 résume les deux séries de cas publiées (voir annexe de l'article).

Ainsi, 28 patients sur 193 recevant du BM dans la première étude, et 17 patients sur 132 recevant du BM dans la deuxième, étaient en traitement avec un IRS. De plus, 12/28 et 5/17, respectivement, ont expérimenté une toxicité au SNC. Aucun cas de toxicité au SNC n'a été rapporté chez les patients ne recevant pas d'IRS. Cependant, les détails cliniques sont insuffisants pour poser un diagnostic autre que « toxicité au SNC »<sup>(1)</sup>.

Un patient est décédé à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire probablement secondaire à une comorbidité (cardiomyopathie)<sup>(3)</sup>.

### Discussion

Plusieurs hypothèses ont été émises au cours des dernières années pour expliquer la toxicité au SNC secondaire au bleu de méthylène. Rosenbaum (2006) a été le premier à soulever l'hypothèse que les symptômes observés chez un patient pourraient être secondaires à un SS dû à une interaction entre le BM et un IRS<sup>(1)</sup>. Découlant de cette hypothèse, une étude de Ramsay et collab. a clairement démontré que le BM IV est un puissant inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase A (IMAO-A) et un inhibiteur partiel de la MAO-B<sup>(8)</sup>. À des doses aussi faibles que 1 mg/kg, il produit une inhibition complète de la MAO-A<sup>(1)</sup>.

Les symptômes du SS sont l'agitation, la diaphorèse, l'hypertonie, la fièvre (plus de 38 °C), les tremblements, l'hyperréflexie ou les clonus (spontanés, inductibles ou oculaires)<sup>(1,5)</sup>. Le Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC) permet de classifier la sévérité des cas de SS<sup>(1)</sup>.

Il s'agit d'un phénomène relié à la concentration synaptique de sérotonine et peut être précipité par une surdose de certains produits ayant des propriétés sérotoninergiques ou à la suite de certaines interactions<sup>(1)</sup>. Selon Gillman, à des doses thérapeutiques, seule l'interaction entre un IMAO et un IRS peut conduire à un SS sévère<sup>(1)</sup>. Toujours selon Gillman, le BM seul ne pourrait précipiter un SS, de même qu'un IRS seul même en surdose, ne pourrait précipiter un SS sévère<sup>(1)</sup>. Il est cependant à noter que quelques cas de SS relativement sévères n'impliquant pas d'interaction avec un IMAO sont rapportés dans la littérature<sup>(9-12)</sup>. Ces cas impliquaient un IRS seul en surdose ou une interaction entre un IRS et un ou plusieurs autres médicaments.

Les IRS incluent principalement les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) tels que la venlafaxine, ainsi que la clomipramine et l'imipramine, deux antidépresseurs tricycliques. De même, le tramadol, la mépéridine, la méthadone, la dextrométhorphanne, le fentanyl et le millepertuis, entre autres, ont des propriétés d'inhibition du recaptage de la sérotonine<sup>(1,13)</sup>.

Ainsi, plusieurs auteurs ont corrélé la symptomatologie décrite dans les cas de toxicité au SNC secondaire au BM avec les critères diagnostics du SS<sup>(1-4)</sup>. Comme présenté aux tableaux 1 et 2 (voir annexe de l'article), tous les cas sont survenus chez des patients consommant des IRS. Le fait que la majorité des cas décrits soient sévères appuie l'hypothèse d'une interaction entre un IRS et un IMAO, soit le BM, cette interaction étant à l'origine d'une majorité de cas sévères<sup>(1)</sup>. Plusieurs cas sont définitifs et les cas probables seraient définitifs si le terme clonus avait été utilisé par les auteurs. Cliniquement, les cas probables seraient

pris en charge comme étant des SS<sup>(1)</sup>. De plus, le nombre de cas et leur sévérité sont sans doute sous-évalués dans un contexte de chirurgie générale, puisque l'anesthésie générale est connue pour masquer certains signes clés du SS, induisant donc de faux négatifs<sup>(1)</sup>.

Il est à noter que la mirtazapine, la trazodone, le bupropion et plusieurs antidépresseurs tricycliques, lors d'une surdose ou à la suite d'une interaction avec un IMAO, ne produisent pas suffisamment d'effets sérotoninergiques pour précipiter un SS<sup>(1)</sup>. Une interaction avec le BM est donc improbable.

Il est également important de savoir que le MDMA (ecstasy), les amphétamines, l'acide lysergique diéthylamide (LSD) et la cocaïne, reconnus comme étant des causes possibles de SS, pourraient provoquer un SS par interaction avec le BM, bien qu'aucun cas n'avait été publié lors de la rédaction de cet article<sup>(1,13,14)</sup>. Il en va de même pour le lithium, le tryptophane et la buspirone, entre autres, reconnus pour leur implication dans le SS<sup>(13,14)</sup>.

### Conclusion

L'administration de BM IV à dose aussi faible que 1 mg/kg peut provoquer un SS sévère chez les patients consommant des IRS. Les conséquences cliniques d'une telle interaction peuvent être très importantes. Il semblerait qu'il y ait également eu des cas de décès secondaires à cette interaction, non publiés pour l'instant<sup>(15)</sup>. Comme recommandé par plusieurs auteurs, par Santé Canada et par la FDA, cette association devrait être évitée peu importe la dose de BM, puisque cette interaction n'est pas dose-dépendante<sup>(1-6,8,15)</sup>. Si l'administration de BM IV est indispensable, les IRS devraient être cessés quatre à cinq demi-vies avant l'administration de BM, tout comme lors du passage d'un IRS au moclobémide<sup>(1,5)</sup>. La FDA précise qu'un traitement avec un médicament ayant des propriétés sérotoninergiques ne devrait pas être débuté moins de vingt-quatre heures après la dernière dose de BM<sup>(6)</sup>. Si un patient en traitement avec un IRS ou une autre substance reconnue comme pouvant causer un SS recevait une dose de BM IV, une surveillance étroite des signes et symptômes de SS devrait être effectuée dans les heures suivant la dose de BM. En effet, la symptomatologie se présente rapidement et la sévérité clinique est importante chez plusieurs des cas répertoriés nécessitant fréquemment une réintubation et une admission à l'unité de soins intensifs. La FDA précise aussi que, dans une telle situation, le médicament ayant des propriétés sérotoninergiques doit être cessé immédiatement et une surveillance étroite de la symptomatologie du SS effectuée pendant une période de deux semaines (cinq semaines pour la fluoxétine) ou de vingt-quatre heures suivant la dernière dose de BM, soit le plus court entre les deux<sup>(6)</sup>.

### Pour toute correspondance

Véronique Bédard  
Pharmacienne  
Institut national de santé publique du Québec  
945, avenue Wolfe, 4<sup>e</sup> étage, Québec (Québec) G1V 5B3  
Téléphone : 418 650-5115, poste 4661  
Télécopieur : 418 654-2148  
Courriel : [Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca](mailto:Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca)



## Références

- 1) Gillman PK. CNS toxicity involving methylene blue: the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity. *J Psychopharmacol* 2011 Mar;25(3):429-36.
- 2) Ng BK, Cameron AJ. The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. *Psychosomatics* 2010 May;51(3):194-200.
- 3) Pollack G, Pollack A, Delfiner J, Fernandez J. Parathyroid surgery and methylene blue: a review with guidelines for safe intraoperative use. *Laryngoscope* 2009 Oct;119(10):1941-6.
- 4) Heritier Barras AC, Walder B, Seeck M. Serotonin syndrome following Methylene Blue infusion: a rare complication of antidepressant therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Dec;81(12):1412-3.
- 5) Santé Canada. Toxicité sérotoninergique associée au bleu de méthylène injectable chez les patients recevant également des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Santé Canada 2011-02-16; [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2011/methylene\\_blue-bleu\\_nth-aah-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2011/methylene_blue-bleu_nth-aah-fra.php) (consulté le 2011-12-16).
- 6) U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when methylene blue is given to patients taking certain psychiatric medications (2011-07-26). U S Food and Drug Administration 2011-10-20; [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263190.htm> (consulté le 2012-03-16).
- 7) U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the drug interaction between methylene blue (methylthioninium chloride) and serotonergic psychiatric medications (2011-10-20). U S Food and Drug Administration 2011-11-08; [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276119.htm> (consulté le 2012-03-16).
- 8) Ramsay RR, Dunford C, Gillman PK. Methylene blue and serotonin toxicity: inhibition of monoamine oxidase A (MAO A) confirms a theoretical prediction. *Br J Pharmacol* 2007 Nov;152(6):946-51.
- 9) Olsen DG, Dart RC, Robinett M. Severe Serotonin Syndrome from Escitalopram Overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(5):744-5.
- 10) Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 2006 Jan;40(1):155-7.
- 11) Keegan MT, Brown DR, Rabinstein AA. Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotonergic drugs. *Anesth Analg* 2006 Dec;103(6):1466-8.
- 12) Levin TT, Cortes-Ladino A, Weiss M, Palomba ML. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion. *Gen Hosp Psychiatry* 2008 Jul;30(4):372-7.



- 13) Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007 Sep 17;187(6):361-5.
- 14) Robottom BJ, Weiner WJ, Factor SA. Movement disorders emergencies. Part 1: Hypokinetic disorders. *Arch Neurol* 2011 May;68(5):567-72.
- 15) Gillman PK. Methylene blue and serotonin toxicity: definite causal link. *Psychosomatics* 2010 Sep;51(5):448-9.

Annexe – Tableaux 1 et 2

1 – Résumé des cas de toxicité au SNC secondaire à l'utilisation du BM IV

Auteur du cas	Probabilité du diagnostic de SS/Sévérité*	IRS reçu	Dose de BM	Signes et symptômes en lien avec SS	Début/fin des signes et symptômes Commentaires
Stanford et collab. (1999 et 2009) <sup>(1)</sup>	Définitif Sévère	Paroxétine	Non documentée	Agitation, confusion, réflexes rapides, clonus des pieds, hypertension artérielle, température corporelle 38 °C	BM utilisé, mais non mentionné dans le rapport initial de 1999 Correction publiée en 2009
Martindale et collab. (2003) <sup>(1-3)</sup>	Définitif Sévère	Fluoxétine	7,5 mg/kg	Clonus oculaire, mouvements rigides et saccadés et augmentation du tonus des quatre membres, grande agitation, agressivité, diaphorèse, diminution de l'état de conscience, pupilles dilatées et non réactives, réflexes plantaires bilatéraux en extension	Début : moins d'une heure Admission USI et réintubation Rémission complète au jour 4
Bach et collab. (2004) <sup>(1-3)</sup>	Probable Modéré	Paroxétine	6 mg/kg	Dorsiflexion forcée des pieds (suggestif de clonus spontané), confusion, aphasie	Début : moins d'une heure Rémission complète au jour 2
Majithia et collab. (2006) <sup>(1-3)</sup>	Probable Sévère	Venlafaxine	7,5 mg/kg	Nystagmus (clonus oculaire probable), confusion, aphasie, désinhibition	Début : moins d'une heure Rémission complète au jour 2
Mathew et collab. (2006) <sup>(1-3)</sup>	Définitif Sévère	Citalopram	7,5 mg/kg	Tremblements, agitation, température corporelle 40 °C, diaphorèse, frissons, désorientation, diminution de l'état de conscience, hypertension artérielle, tachycardie, insuffisance respiratoire	Début : moins d'une heure Admission USI et réintubation Hémodialyse pour éliminer BM Rémission complète en 2 semaines
Rosenbaum (2006) <sup>(1)</sup>	Définitif Sévère	Sertraline	Non documentée	Agitation, tachycardie, diaphorèse, rigidité des membres inférieurs, température corporelle 38,3 °C	Non disponible
Khan et collab. (2007) <sup>(1-3)</sup>	Probable Sévère	Clomipramine (50 mg)	5 mg/kg	Confusion, agitation, mouvements saccadés des quatre membres (suggestif de clonus spontané)	Début : moins d'une heure Rémission complète au jour 4
Mihai et collab. (2007) <sup>(1-3)</sup>	Possible	Paroxétine	1,75 mg/kg	Agitation, confusion, diminution de l'état de conscience, aphasie, non-réponse aux commandes verbales	Début : moins d'une heure Admission USI et réintubation Rémission complète au jour 4

### 1 – Résumé des cas de toxicité au SNC secondaire à l'utilisation du BM IV (suite)

Auteur du cas	Probabilité du diagnostic de SS/Sévérité*	IRS reçu	Dose de BM	Signes et symptômes en lien avec SS	Début/fin des signes et symptômes Commentaires
Ng et collab. (2008) <sup>(1-3)</sup>	Probable Sévère	Paroxétine (60 mg)	5 mg/kg	Confusion, agitation, mouvements involontaires des membres, augmentation du tonus des quatre membres, mouvements oculaires rapides (suggestif de clonus oculaire), tachycardie, anxiété	Début : moins d'une heure Admission USI Rémission complète au jour 2
Shanmugam et collab. (2008) <sup>(1,2)</sup>	Définitif Sévère	Fluvoxamine et paroxétine (40 mg)	2 mg/kg	Confusion, agitation, température corporelle 40 °C, tremblements fins, frissons, hyperréflexie, hypertonie, myoclonies	Admission USI et intubation pendant 7 jours Rémission complète
Khavandi et collab. (2008) <sup>(1,3)</sup>	Probable Modéré	Citalopram	Non documentée	Agitation, myoclonies des membres inférieurs, réflexes rapides, diminution de l'état de conscience, pupilles dilatées avec réactivité lente	Début : moins de 3 heures Admission USI Rémission complète au jour 3
Schweibert et collab. (2009) <sup>(1)</sup>	Définitif Sévère	Paroxétine	1 mg/kg	Confusion, agitation, aphasie, clonus oculaire, mydriase, hyperréflexie, hypertension artérielle	Non disponible
Rowley et collab. (2009) <sup>(1)</sup>	Définitif Sévère	Duloxétine	Non documentée	Nystagmus (clonus oculaire probable), hypertonie, diaphorèse, agitation légère, température rectale 38,1 °C	Non disponible
Pollack et collab. (2009) <sup>(1,3)</sup>	Définitif Modéré	Citalopram	7,5 mg/kg	Agitation, confusion, diaphorèse, hyperréflexie des membres inférieurs, mouvements choréiformes, tachycardie, hypertension artérielle, aphasie, cécité corticale, mouvements oculaires anormaux dont clonus oculaire, pupilles dilatées avec réactivité légère	Début : moins d'une heure Admission USI Rémission complète au jour 3
Héritier Barras et collab. (2010) <sup>(4)</sup>	Définitif** Sévère**	Clomipramine (75 mg)	5 mg/kg	Confusion, agitation, diminution de l'état de conscience, mydriase, rigidité, frissons, clonus inductible, hyperréflexie, tachycardie, hypertension artérielle, diaphorèse, diarrhée, température corporelle 42,3 °C	Début : au réveil après la chirurgie Admission USI et réintubation Hyperpyrexie et rigidité améliorées en 24 heures Rémission complète en une semaine

USI : unité de soins intensifs

\* Basé sur l'analyse de Gillman<sup>(1)</sup>

\*\* Basé sur notre analyse

2 – Résumé des séries de cas de toxicité au SNC secondaire à l'utilisation du BM IV

Auteur du cas	Nombre de patients	Nombre de patients recevant un IRS	Nombre de « toxicité au SNC » IRS reçu (nombre de patients)	Commentaires
Kartha et collab. (2006) <sup>(1-3)</sup>	193	28	12/28  Non spécifié	Indication : parathyroïdectomies (100 %) Dose de BM : 7,5 mg/kg IV (100 %) Début de la symptomatologie : 1 à 11 heures Durée de la symptomatologie : 1 à 96 heures (moyenne : 35,7 heures) 1 patient décédé à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire
Sweet et collab. (2007) <sup>(1-3)</sup>	132	17	5/17  Fluoxétine (2) Escitalopram (1) Venlafaxine (2)	Indication : parathyroïdectomies (100 %) Dose de BM : 3 à 5 mg/kg IV Début de la symptomatologie : 1 à 5 heures 2 patients réintubés Durée de la symptomatologie : 48 à 72 heures (moyenne : 57,6 heures)

## INTOXICATION FATALE AUX GRAINES DE LAURIER JAUNE

**Martin Laliberté, M.D., M. Sc., FRCPC**

Consultant, Centre antipoison du Québec

Président, Association canadienne des centres antipoison

### Introduction

L'intoxication involontaire par les plantes est un problème pour lequel les centres antipoison sont fréquemment consultés<sup>(1)</sup>. En effet, en 2010, le Centre antipoison du Québec (CAPQ) a reçu plus de 1256 appels à la suite de l'exposition à des plantes. Dans la grande majorité des cas, ces expositions surviennent chez les jeunes enfants et le risque de toxicité significative et de mortalité est faible. Les décès reliés à une intoxication volontaire par les plantes sont rares dans les pays occidentaux mais nombreux ailleurs dans le monde. Le laurier jaune, *Thevetia peruviana*, est une plante ornementale que l'on retrouve surtout dans les pays tropicaux. Au Sri Lanka, les intoxications volontaires avec les graines de laurier jaune sont fréquentes et sont responsables de plusieurs décès chaque année<sup>(2)</sup>. Nous décrivons ci-dessous un cas exceptionnel d'une intoxication fatale aux graines de laurier jaune pour lequel le CAPQ a été consulté.

### Description d'un cas

Un patient de 24 ans sans antécédents médicaux est amené par ambulance à l'urgence d'un centre hospitalier à la suite de l'ingestion volontaire de 35 graines de laurier jaune deux heures auparavant. Le patient s'était procuré les graines via Internet environ un mois auparavant.

À son admission à l'urgence, le patient présente des nausées et des vomissements importants ainsi que des douleurs abdominales. Sa tension artérielle est à 112/65 mmHg et sa fréquence cardiaque est à 106 par minute. Quelques minutes après son arrivée, le patient devient pâle et diaphorétique et il présente au moniteur cardiaque une bradycardie sinusale à 40 par minute. Une dose de 0,6 mg d'atropine intraveineuse est immédiatement administrée et sa fréquence cardiaque se corrige à 90 par minute. Le CAPQ est contacté et recommande l'administration de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine par voie intraveineuse ainsi qu'une dose de 50 g de charbon de bois activé par voie orale. À la suite de l'administration des anticorps, l'état clinique du patient se stabilise avec une tension artérielle à 100/60 mmHg et une fréquence cardiaque à 90 par minute.

Au moment de l'admission, le potassium est à 5,2 mmol/l et la créatinine est à 127 µmol/l. La digoxinémie initiale est à 1,9 nmol/l. Les autres analyses toxicologiques sont négatives. L'électrocardiogramme démontre la présence d'une fibrillation auriculaire à 110 par minute et un élargissement du QRS avec une morphologie de bloc de branche droit.

Le CAPQ recommande de poursuivre l'administration de charbon de bois activé selon la tolérance du patient. En raison de la présence de vomissements, l'administration du charbon de bois activé est difficile, un tube nasogastrique doit être installé. Le patient est admis à l'unité de

soins intensifs cinq heures après l'ingestion. Deux heures plus tard, il présente un deuxième épisode de fibrillation auriculaire à 30 par minute. Il reçoit une dose d'atropine 0,6 mg ainsi qu'une deuxième dose de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine, la fréquence cardiaque se stabilise à nouveau à 60 par minute.

Onze heures postingestion, le patient subit un nouvel épisode de fibrillation auriculaire lente à 30 par minute avec chute de la tension artérielle. La bradycardie se corrige avec l'administration d'atropine. L'électrocardiogramme démontre alors la présence d'un bloc auriculoventriculaire du deuxième degré Mobitz 2. À ce moment, la créatinine est à 164  $\mu\text{mol/l}$  et le potassium est à 5,9  $\text{mmol/l}$ . Le patient reçoit une troisième dose de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine et, pour le traitement de l'hyperkaliémie, 30 g de résine de sulfonate de polystyrène par tube nasogastrique, dix unités d'insuline régulière avec 25 g de dextrose par voie intraveineuse ainsi qu'une perfusion de bicarbonate de sodium.

Deux heures plus tard, le patient présente une tachycardie ventriculaire suivie d'une fibrillation ventriculaire et d'une asystolie. Les manoeuvres de réanimation cardiorespiratoire sont appliquées immédiatement et le patient reçoit de l'atropine, de l'épinéphrine, des ampoules de bicarbonate de sodium et une dose supplémentaire de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine. Les interventions ne sont pas efficaces et malgré des efforts prolongés de réanimation, le patient décède environ treize heures après l'ingestion.

### Discussion

L'ingestion volontaire de graines de laurier jaune est responsable d'un grand nombre d'intoxications et de plusieurs décès chaque année en Asie du Sud-Est<sup>(3)</sup>. Le risque de mortalité est estimé à environ 10 % des cas. L'ingestion de graines de laurier jaune produit des effets toxiques similaires à ceux de la digitale. Les graines de laurier jaune contiennent plusieurs glycosides cardiaques comme les thévétine A et B et la nériifoline qui sont responsables des effets toxiques. On retrouve des glycosides cardiaques dans toutes les parties de la plante, mais ce sont les graines et les racines qui en contiennent les plus grandes quantités.

La présentation clinique d'une intoxication aux graines de laurier jaune est bien connue. Quelques heures après l'ingestion, le patient pourrait manifester des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée et de l'agitation. Ce sont les effets toxiques cardiaques des glycosides du laurier jaune qui mettent en danger la vie du patient. Plusieurs types d'arythmies peuvent être rencontrées : extrasystoles ventriculaires, bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire, fibrillation et flutter auriculaire, tachycardie auriculaire et jonctionnelle, tachycardie ventriculaire bidirectionnelle, fibrillation ventriculaire et asystolie. Comme pour la digoxine, les effets toxiques cardiaques des glycosides du laurier jaune sont principalement secondaires à l'inhibition de l'ATPase membranaire qui conduit à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et à une augmentation du risque d'arythmies<sup>(4)</sup>.

Pour les analyses de laboratoire, on pourra retrouver une hyperkaliémie et une hypermagnésémie. La digoxinémie sera habituellement élevée, mais il n'existe pas de corrélation entre la concentration mesurée et la sévérité de l'intoxication ou le risque de complications. On considère

généralement qu'une ingestion de plus de huit à dix graines de laurier jaune est potentiellement létale, mais il n'existe pas de corrélation bien établie entre le nombre de graines ingérées et le risque de mortalité, probablement en raison de la concentration naturellement variable en glycosides cardiaques d'une plante à une autre<sup>(5)</sup>.

La prise en charge initiale d'une ingestion de graines de laurier jaune devrait suivre les principes habituels de réanimation toxicologique. Dès son admission au service des urgences, le patient doit être dirigé en salle de réanimation. En présence d'un état de conscience diminué ou d'une instabilité hémodynamique, les voies respiratoires du patient devraient être protégées par intubation endotrachéale. Une réanimation liquidienne adéquate sera habituellement nécessaire étant donné les vomissements répétitifs. Les vomissements pourront être contrôlés avec des antiémétiques comme le métoclopramide ou l'odansétron. En raison du risque d'arythmie, un monitoring cardiaque devra être maintenu pour une période minimale de 24 heures. Les arythmies cardiaques, l'hyperkaliémie et les vomissements importants doivent être considérés comme des manifestations toxiques majeures qui nécessitent une admission à l'unité de soins intensifs<sup>(4)</sup>.

Comme dans le cas d'une intoxication à la digoxine, l'ingestion de graines de laurier jaune peut être associée à une hyperkaliémie qui, dans ce contexte, constitue un facteur de mauvais pronostic. L'hyperkaliémie associée à une ingestion de graines de laurier jaune devra être traitée avec l'administration d'insuline régulière et de dextrose par voie intraveineuse. L'insuline corrigera l'hyperkaliémie en favorisant l'entrée du potassium dans la cellule et son utilisation est considérée comme bénéfique dans le contexte d'une intoxication à la digoxine<sup>(6)</sup>.

Une résine de sulfonate de polystyrène souvent utilisée dans le traitement de l'hyperkaliémie n'est pas indiquée, car l'hyperkaliémie rencontrée dans l'intoxication aux glycosides cardiaques est secondaire à la sortie du potassium de la cellule et non à un excès de potassium dans l'organisme.

L'utilité du charbon de bois activé comme modalité de décontamination gastro-intestinale lors d'une ingestion de graines de laurier jaune demeure un sujet controversé. L'administration de charbon de bois activé vise à prévenir l'absorption gastro-intestinale et à interrompre la recirculation entérohépatique des glycosides. Son usage est bien documenté pour le traitement de l'intoxication à la digoxine. Cependant, en ce qui concerne l'ingestion de graines de laurier jaune, les essais cliniques disponibles dans la littérature présentent des résultats contradictoires. Dans une étude publiée en 2003, Da Silva et collaborateurs ont démontré une diminution de la mortalité et des arythmies majeures avec l'utilisation du charbon de bois activé en doses répétées<sup>(3)</sup>. Dans un essai clinique publié en 2008 comparant l'utilisation du charbon de bois activé en dose unique ou en doses répétées à un groupe contrôle sans charbon de bois, Eddelston et collaborateurs n'ont pas été en mesure de démontrer une diminution de la mortalité avec l'utilisation du charbon de bois activé<sup>(7)</sup>. Il existe des différences méthodologiques importantes entre les deux essais cliniques et il est par conséquent difficile d'en comparer les résultats. Sur la base des données actuellement disponibles dans la littérature, il semble raisonnable de recommander l'administration d'une dose initiale de charbon de bois activé à la suite de l'ingestion de graines de laurier jaune avec l'utilisation au besoin d'un antiémétique.



Les bradyarythmies et tachyarythmies sont des manifestations potentiellement létales d'une intoxication aux graines de laurier jaune. Les bradyarythmies symptomatiques devraient être traitées avec de l'atropine, et au besoin d'un stimulateur cardiaque temporaire. L'utilisation de l'atropine pour la correction des bradyarythmies non symptomatiques n'est pas recommandée en raison de la possibilité d'une augmentation du risque de tachyarythmies subséquentes. L'utilisation d'un stimulateur cardiaque temporaire est recommandée pour le traitement des bradyarythmies persistantes, mais le bénéfice de cette intervention n'a jamais fait l'objet d'une évaluation rigoureuse. En ce qui concerne le traitement des tachyarythmies ventriculaires, l'efficacité des antiarythmiques n'est pas établie. La tachycardie ventriculaire instable devra être traitée par cardioversion électrique selon les protocoles habituels de réanimation.

L'administration des anticorps spécifiques de la digoxine est le traitement de choix de l'intoxication aux glycosides cardiaques en présence d'arythmie sévère et d'hyperkaliémie. Les anticorps spécifiques sont également d'une grande utilité dans le contexte d'une intoxication aux graines de laurier. L'efficacité des anticorps spécifiques de la digoxine par rapport au placebo dans le traitement des arythmies cardiaques majeures a été démontrée dans un essai clinique randomisé publié en 2000 par Eddelston et collaborateurs<sup>(8)</sup>. Comme dans le cas d'une intoxication à la digoxine, la présence de bradyarythmies ou de tachyarythmies mettant la vie du patient en danger ainsi qu'une hyperkaliémie sont des indications d'administration des anticorps spécifiques. Même si la dose requise nécessaire pour renverser les effets cardiaques des glycosides cardiaques des graines de laurier n'est pas connue avec précision, une dose initiale de dix fioles constitue une option raisonnable. Il est possible que des doses supérieures à celles utilisées pour le traitement de l'intoxication à la digoxine soient nécessaires. Dans plusieurs cas, la disponibilité d'une quantité suffisante de l'antidote pourra s'avérer problématique.

### Conclusion

En conclusion, l'intoxication volontaire avec le laurier jaune est fréquente dans les pays tropicaux, mais demeure rare au Québec. L'ingestion des graines de laurier jaune est associée à un risque élevé d'arythmies cardiaques et de décès. Le charbon de bois activé et les anticorps spécifiques de la digoxine sont des modalités thérapeutiques importantes dans le traitement de cette intoxication.

### Pour toute correspondance

Martin Laliberté  
Centre antipoison du Québec  
1270, chemin Sainte-Foy, Pavillon Jeffery-Hale, 4<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1S 2M4  
Téléphone : 418 654-2731  
Télécopieur : 418 654-2747  
Courriel : [Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca](mailto:Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca)

### Références

- 1) Krenzelok EP, Mrvos R. Friends and foes in the plant world: a profile of plant ingestions and fatalities. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(3):142-9.
- 2) Eddleston M, Persson H. Acute plant poisoning and antitoxin antibodies. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(3):309-15.
- 3) de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, Alahakone DG, Ratnatilake GA, Gunatilake SB, Ranasinha CD, Lalloo DG, Aronson JK, de Silva HJ. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9373):1935-8.
- 4) Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(3):206-12.
- 5) Bandara V, Weinstein SA, White J, Eddleston M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon*. 2010;56(3):273-81. Epub 2010 May 8.
- 6) Oubaassine R, Bilbault P, Roegel JC, Alexandre E, Sigrist S, Lavaux T, Jaeger A, Pinget M, Kessler L. Cardio protective effect of glucose-insulin infusion on acute digoxin toxicity in rat. *Toxicology*. 2006;224(3):238-43. Epub 2006 Apr 27.
- 7) Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA; Ox-Col Poisoning Study collaborators. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9612):579-87.
- 8) Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan, Jayalath S, Sjöström L, Santharaj W, Thenabadu PN, Sheriff MH, Warrell DA. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9208):967-72.

























