

VISITEZ NOTRE
SITE WEB
À
<http://www.ctq.qc.ca>

Bulletin d'Information Toxicologique

Publication du Centre de Toxicologie du Québec et du Centre Anti-Poison du Québec

ÉDITORIAL

LE MILLEPERTUIS ET LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION

Suite à la publication dans le numéro d'août 1996 du British Medical Journal d'un article portant sur l'efficacité et l'innocuité du millepertuis dans le traitement de la dépression, la popularité de cette plante médicinale n'a cessé de croître tant aux États-Unis qu'au Canada. Cette méta-analyse concluait à la supériorité du millepertuis sur un placebo dans le traitement des dépressions légères à modérées et à une efficacité comparable à celle des antidépresseurs de première génération tels que l'imipramine, l'amitriptyline et la maprotiline. Par ailleurs, toujours d'après cette étude, le millepertuis causerait très peu d'effets secondaires, ce qui lui conférerait un avantage non négligeable sur les antidépresseurs de synthèse. En effet, ces derniers sont très souvent responsables d'effets indésirables qui limitent la fidélité au traitement et peuvent même entraîner son abandon.

Il n'en fallait pas plus pour attirer l'intérêt des médias et du public sur cette plante que certains distributeurs peu scrupuleux ont déjà surnommé «Prozac naturel» ou encore «Supplément alimentaire contre la dépression». Il existe actuellement sur le marché de nombreuses préparations pharmaceutiques à base d'extraits standardisés de millepertuis. Disponibles en comprimés, en gouttes ou en

tisane, ces produits sont utilisés dans l'automédication pour les dépressions légères à modérées, les troubles de l'humeur, l'anxiété ou l'insomnie.

Le millepertuis dont le nom latin est *Hypericum perforatum* est une plante vivace aromatique qui croît un peu partout en Europe, en Asie occidentale ainsi que dans certaines parties de l'Australie et de l'Amérique du Nord. Elle produit des fleurs de couleur jaune brillant qui sont particulièrement abondantes le 24 juin, fête traditionnelle de St-Jean-Baptiste, d'où son nom populaire français d'herbe de St-Jean. Le millepertuis est aussi désigné sous plusieurs appellations souvent évocatrices des croyances qui ont entouré l'usage médicinal de cette plante. Les plus populaires sont : sang ou barbe de St-Jean, chasse-diable, herbe aux Fées, herbe aux brûlures, herbe aux mille trous. En anglais, outre le nom de St. John's wort, ses surnoms sont : Balm-of-warrior, Touch and Heal et Grace-of-God.

L'*Hypericum perforatum* est utilisé pour ses propriétés thérapeutiques depuis plus de 2 000 ans. Il a d'abord été employé en usage externe pour accélérer la guérison des plaies. Des écrits de Dioscoride, Galien, Pline l'An-

TABLE DES MATIÈRES

ÉDITORIAL

Le millepertuis et la dépression.....1

REVUE DE LITTÉRATURE

Monoxyde de carbone : danger
insoupçonné du 21e siècle.....3

CAS CLINIQUE

Exposition au butane.....7
L'hélium et l'altération de la voie.....7

TOXI-NOTES

Prévention des intoxications au CO.8
4-méthyl pyrazole, nouvel antidote ...9

cien, Hippocrate et Paracelse font état de nombreuses indications de la plante tant en usage interne qu'externe. Le millepertuis était donc utilisé pour le traitement des brûlures ou des morsures de serpents venimeux; pour le soulagement des problèmes digestifs tels que les ulcères, les gastrites, les nausées et la diarrhée; pour les problèmes urinaires, les douleurs menstruelles, l'anémie, les parasitoses intestinales. On lui attribuait même des pouvoirs magiques comme protecteur contre les sortilèges. Enfin, pendant des siècles, des médicaments à base de millepertuis ont été utilisés pour le traitement de la névralgie du sciatique, de l'énurésie, de la dépression, de l'insomnie et des troubles de l'humeur associés à la ménopause.

Au fil du temps, avec l'avènement de la pharmacologie moderne, l'usage médicinal de l'herbe de St-Jean a progressivement été abandonné. Depuis une quinzaine d'années, elle a cependant connu un regain de popularité, particulièrement en Europe, où elle est reconnue comme un tonique du système nerveux, efficace dans le traitement de l'anxiété, de la dépression et de l'insomnie.

En Allemagne, les médecins semblent convaincus de son efficacité puisque l'*Hypericum perforatum* est l'antidépresseur le plus prescrit. On estime que les trois millions d'ordonnances de millepertuis rédigées annuellement par les médecins allemands représentent la moitié de tous les antidépresseurs prescrits à l'échelle nationale.

D'ailleurs, la plupart des études scientifiques portant sur le millepertuis ont été effectuées en Allemagne et la majorité d'entre elles portent sur ses effets antidépresseurs. Cependant, même si les médicaments naturels à base d'*Hypericum perforatum* semblent réellement utiles

dans le traitement de certains cas de dépression, nos connaissances actuelles sur ce sujet ne suffisent pas pour sauter aux conclusions et recommander d'emblée son utilisation.

Ainsi, toutes les études effectuées à ce jour étaient de courte durée, la plupart du temps entre 4 et 8 semaines, ce qui est insuffisant puisque les effets des antidépresseurs ne se manifestent qu'après quelques semaines de traitement et n'atteignent leur efficacité maximale qu'après 8 semaines chez plusieurs individus. Par ailleurs, les doses d'antidépresseurs utilisées dans les groupes contrôlés étaient relativement faibles et ne permettent donc pas de connaître le degré d'efficacité du millepertuis par rapport à des doses élevées de ces médicaments.

On sait que l'*Hypericum perforatum* est aussi efficace dans le traitement des dépressions légères à modérées que les antidépresseurs de première génération (imipramine, amitriptyline, maprotiline). Il n'a pas été comparé aux nouveaux antidépresseurs (fluoxétine, sertraline, paroxétine, venlafaxine). D'autres études seront donc nécessaires pour établir son efficacité comparativement à ces derniers qui sont plus efficaces et entraînent moins d'effets secondaires que leurs prédécesseurs.

D'autre part, les principes actifs du millepertuis et son mécanisme d'action n'ont pas été clairement élucidés. La plupart des médicaments à base de millepertuis contiennent des extraits standardisés d'hypericine, qui était, jusqu'à récemment, le principe actif que l'on croyait responsable des effets antidépresseurs de la plante, agissant par inhibition de la monoamine oxydase. Cependant, des études récentes ont démontré que l'hypericine ne serait pas

le seul principe actif du millepertuis et que plusieurs autres substances comme l'hyperforine, l'amentoflavone et le β -sitosotérol seraient responsables de ses effets sur le SNC. Par conséquent, la mention «extrait standardisé d'hypericine» sur un médicament à base de millepertuis, ne suffit pas pour en garantir l'efficacité.

Par ailleurs, si plusieurs pays européens et particulièrement l'Allemagne approuvent l'usage médicinal des plantes, incluant le millepertuis et réglementent la fabrication, la distribution et l'étiquetage des médicaments naturels, il n'en va pas de même au Canada et aux États-Unis. En effet, en Amérique du Nord, l'absence de réglementation et de contrôle de qualité, font qu'il est impossible de garantir le contenu d'un médicament naturel et sa concentration en principe actif. Les résultats d'analyses chimiques effectuées sur différents produits à base de millepertuis, publiés en août 1998, dans le L.A. Times ont montré que le contenu d'un produit et sa concentration en hypericine sont souvent très différents de ce qui est indiqué sur l'étiquette et peuvent varier d'un lot à l'autre du même produit. Il est par conséquent, impossible de prévoir l'effet d'une quantité déterminée d'un produit, rendant son utilisation hasardeuse?

Enfin, en dépit du manque de données garantissant l'innocuité du millepertuis, plusieurs scientifiques et médecins citent l'expérience allemande où des millions de gens ont utilisé ce produit au cours de la dernière décennie, et ce, sans effets secondaires majeurs apparents. À ce titre, il ne faut pas oublier que le contexte d'utilisation du millepertuis en Allemagne est très différent de celui de l'Amérique du Nord. En effet, en Allemagne, la plante est considérée comme un médicament. Les manufacturiers doivent enre-

gistrer leurs produits auprès du gouvernement et répondre à des critères de qualité stricts. Les médecins prescrivent le millepertuis et la plupart des patients l'utilisent sous supervision médicale constante. Au Canada, le marché du millepertuis est libre et on peut se le procurer en pharmacie, dans les herboristeries ou au comptoir «Produits naturels» des commerces à grande surface. La plupart des individus qui consomment du millepertuis, le font sans avis médical et, bien souvent, ils n'en informent même

pas leur médecin et l'utilisent concurrentement avec des antidépresseurs de «synthèse», augmentant ainsi les risques d'interaction et d'effets indésirables.

Finalement, si le millepertuis peut être perçu par les consommateurs comme une alternative douce, sécuritaire et économique aux antidépresseurs classiques et autres traitements psychothérapeutiques coûteux et exigeants, il faut se rappeler que les symptômes de la

dépression peuvent être le signe d'une maladie physique sérieuse et nécessitent une attention médicale. La dépression, même légère, est une affection qui ne devrait jamais être l'objet de l'automédication et conséquemment toute substance utile dans le traitement de la dépression ne devrait être utilisée que sous ordonnance médicale.

Lyse Lefebvre

Pharmacienne

Centre de Toxicologie du Québec

REVUE DE LITTÉRATURE

MONOXYDE DE CARBONE : DANGER INSOUÇONNÉ DU 21^E SCIÈCLE

Dans le cadre du VIII^e Congrès international de toxicologie IUTOX, s'est tenu un congrès satellite portant sur le monoxyde de carbone (CO). Ce congrès, intitulé «Carbon monoxide : The unnoticed poison of the 21st century», a eu lieu à Dijon en France, les 3 et 4 juillet 1998. À cette occasion, des représentants provenant de quinze pays différents ont présenté une quarantaine de communications touchant plusieurs aspects relatifs à ce toxique universellement présent. Voici les principaux éléments à retenir.

ASPECTS SANITAIRES, ANALYTIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

Lors de la première section du congrès, deux présentations portaient sur la me-

sure du niveau de CO dans l'air dans un milieu à forte densité urbaine. La première, nous exposait les diverses méthodes disponibles pour mesurer le CO. Il en ressort que la méthode utilisant l'absorption dans l'infrarouge semble la plus fiable et la plus précise tandis que celle dite «électrochimique» est très simple d'application. À l'aide de ces méthodes, les auteurs ont présenté les résultats d'une étude portant sur l'exposition d'un piéton marchant sur un boulevard très achalandé de Paris, d'un usager d'autobus circulant sur un boulevard à l'extérieur de Paris et d'un passager d'une automobile empruntant le boulevard périphérique. Ils ont constaté que la dernière situation est responsable des taux de CO les plus

élevés, ceux-ci pouvant atteindre près de 35 cm³/m³ (Delauney-Donati).

Dans la deuxième présentation (Le Moullec), deux points sont à retenir. Tout d'abord, l'auteur observe que dans les tunnels routiers, le trafic est plus dense le matin que le soir, la concentration de CO variant de 1 à 30 mg/m³ et il remarque que le rapport NO_x/CO est trois fois plus élevé lorsque la vitesse des véhicules passe de 20 à 75 km/h. D'autre part, il note que dans les parcs de stationnement souterrains, la situation est plus critique le soir de 18 h à 20 h, ce qui serait dû à la vitesse moins élevée de la circulation et au fait que les moteurs étant plus froids, ils produisent plus de CO.

Une autre présentation portait sur l'exposition au CO à la maison et les risques qui y sont associés (Green *et al.*). Ainsi, dans les résidences où on utilise une cuisinière à gaz ou un système de chauffage à l'huile, on remarque que les taux de monoxyde de carbone sont généralement élevés partout dans la maison avec un niveau similaire dans la cuisine et la salle à dîner. Le taux de CO peut parfois atteindre près de 30 mg/m³ pour une durée moyenne d'une heure, ce qui représente la norme prescrite par l'Organisation mondiale de la santé pour cette période d'exposition. Ainsi, des appareils de cuisson ou de chauffage mal installés ou défectueux peuvent entraîner une augmentation marquée des concentrations de CO dans une résidence. Une autre étude a montré que dans les maisons où le chauffe-eau est défectueux, les taux pour une moyenne maximale d'une minute peuvent parfois atteindre 68,5 mg/m³ dans la cuisine et 121,4 mg/m³ dans la salle à manger.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Selon une étude réalisée par le Réseau national de santé publique, il y aurait annuellement en France 8 000 intoxications au CO dont 400 seraient mortelles (Quénel). En 1996, le réseau de toxicovigilance «Grand Nord» a, quant à lui, enregistré 1384 hospitalisations dues au CO (Mathieu-Nolf *et al.*). Plus de 38 % des cas impliquaient les chauffe-eau et chauffages au gaz comme source principale de CO et 28 % des cas étaient causés par les poêles à charbon. La COHb moyenne a été de 17,3 % et près de la moitié (47 %) des personnes intoxiquées ont bénéficié d'un traitement en chambre hyperbare. On a observé 15 décès dont 12 seraient survenus avant l'hospitalisation. Le taux d'intoxications au CO est de 13,45/100 000 habitants. Cette valeur est supérieure à celle qui est

observée par le Réseau de toxicovigilance «Midi-Pyrénées» où elle est de 11,6/100 000 habitants (Fabre *et al.*). Dans cette région de la France, les sources de CO sont similaires et on a observé que les chauffe-eau et les chaudières sont impliqués dans 46,6 % des cas. L'accumulation d'erreurs ou de négligences sont les principales causes de ces intoxications. Notons, par exemple, une aération déficiente et l'évacuation inadéquate des gaz de combustion. Au cours de l'étude (sept. 1993 – sept. 1995), il y a eu 13 décès sur 283 intoxications. De ces décès, 10 sont survenus avant l'arrivée des secours.

Ces données contrastent quelque peu avec celles que nous avons présentées (Prévost *et al.*). En effet, nous avons identifié 82 décès reliés à 71 événements distincts en 6 ans, 124 consultations à la chambre hyperbare en 2 ans et 1128 cas d'exposition au CO ont été rapportés au CAPQ en 2½ ans. La plus importante différence se situe au niveau des sources de production de CO. Notre étude montre que les véhicules à moteur en sont la principale source, avec des proportions variant de 25 à 67 % selon l'origine des données (corner, chambre hyperbare, CAPQ). Vient ensuite les chauffages centraux, les poêles ou les réfrigérateurs. Très peu de cas impliquaient des chauffe-eau. L'ignorance et l'erreur sont souvent à l'origine d'un manque de ventilation ou d'une ventilation inadéquate. Dans le cas des décès, l'alcool est associé dans 31 % des cas. Contrairement aux pays européens, le garage attenant à la maison est un lieu d'intoxication au CO fréquemment rencontré, particulièrement dans les cas de décès (22 %).

D'autres présentations portant sur l'épidémiologie des intoxications au CO ont suscité l'intérêt. Citons celle des

représentants de la Turquie, où une étude faite auprès des policiers chargés de la circulation de plusieurs carrefours très achalandés d'Ankara, a révélé que la pollution venant des voitures n'a aucune influence sur le taux de COHb des policiers (Atimlay *et al.*). Seul le tabagisme modifie de façon significative ces niveaux. D'autre part, l'élevage des volailles semble être un lieu particulier pour les intoxications en milieu de travail à cause du chauffage au gaz utilisé dans la majorité des entreprises de ce type. Un fait noté dans bon nombre de présentations, est que les intoxications au CO surviennent davantage dans des bâtiments de construction récente. L'étanchéité des maisons et autres bâtiments serait un facteur déterminant. Enfin, en Corée, jusqu'au début des années 80, l'incidence annuelle estimée du nombre de cas d'intoxications par le CO était de 1 037 224/27 925 750 habitants et le nombre de décès était de 2877. Ce nombre faramineux de cas était dû principalement à l'utilisation de briquettes de charbon pour la cuisson et le chauffage des maisons. Depuis 1983, ce nombre a progressivement diminué pour atteindre 100 décès en 1997. Cette diminution est due à plusieurs facteurs, dont l'amélioration du traitement des personnes intoxiquées, la modification des maisons et des systèmes de chauffage, la sensibilisation de la population, la nouvelle politique gouvernementale au niveau de l'établissement de normes pour l'air ambiant et l'utilisation d'autres combustibles en remplacement des briquettes de charbon.

TOXICOLOGIE HUMAINE ET EXPÉRIMENTALE

Il est bien connu que, lors d'intoxication aiguë, le CO porte atteinte au système nerveux central (SNC) affectant les régions telles que le cortex cérébral,

l'hippocampe, la substance grise et le *globus pallidus*. Ce qui est moins connu, c'est le syndrome neurologique retardé (SNR) ou syndrome postintervallaire qui est caractérisé par des manifestations neurologiques, comportementales et psychiatriques. On peut rencontrer des désordres moteurs (de type parkinsonien), des perturbations des fonctions du système nerveux autonome (incontinence urinaire et fécale) ou des fonctions cognitives, des pertes de la mémoire à court terme, etc. Cinq mécanismes sont proposés pour expliquer le SNR :

- stress hypoxique-ischémique résultant du manque d'oxygène à la cellule
- interaction au niveau cytochrome conduisant au mauvais transport des électrons mitochondriaux
- peroxydation des lipides cérébraux
- surexcitation des récepteurs des acides aminés excitateurs
- dommage cytotoxique par l'oxyde nitrique (Castoldi *et al.*)

L'utilisation de la tomodensitométrie peut s'avérer un outil important pour déterminer le pronostic des intoxications au CO et l'imagerie de résonance magnétique offrirait une plus grande sensibilité et spécificité. La présentation de Prockop fait la comparaison entre les deux méthodes ainsi que la corrélation avec des études *post mortem*. Il en ressort que des lésions observées au niveau du *globus pallidus* nous conduisent à un pronostic variable tandis que les lésions touchant la matière blanche ou la présence d'œdème cérébral ne démontrent pas une très grande corrélation avec ce qui est observé lors de l'autopsie.

Des séquelles neurologiques persistantes (SNP) sont observées lors d'intoxications aiguës. Cependant, peu d'études mettent en évidence ce phénomène à la

suite d'une exposition chronique. La présentation du docteur Bayer et de son équipe portait sur 56 cas dont 23 ont présenté des SNP telles: céphalées, fatigue, irritabilité, manque de concentration et perte de mémoire. Le taux de COHb était entre 0,4 et 5,8 %. La perte de conscience n'est pas un facteur annonçant la possibilité de SNP. Il est important de réévaluer l'état clinique des patients intoxiqués 4-6 semaines après la fin de l'exposition. Plus d'un an après l'exposition, 15 patients présentaient toujours des SNP. Est-ce que l'oxygénothérapie hyperbare aurait pu prévenir les SNP chez ces patients?

Les SNR peuvent apparaître après une période d'amélioration ou de guérison apparente. À côté des manifestations évidentes (troubles du comportement, syndrome extrapyramidal, convulsions, etc.), des troubles plus subtils peuvent survenir. Des pertes de mémoire ont été rapportées avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 67 % selon Deschamps *et al.* L'utilisation ou non de l'oxygénothérapie hyperbare n'influence pas beaucoup le pourcentage de cas positifs. Cependant, le type de tests pourrait influencer les résultats. Il devient donc important de faire un suivi des cas afin de les dépister le plus rapidement possible.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

La question qui se pose le plus souvent lors d'une intoxication au CO est de savoir si l'on doit donner de l'oxygène normobare (ONB) ou hyperbare (OHB). On sait que la demi-vie de la COHb passe de 360 min. à l'air ambiant à environ 20 min. à 1-3 atm. et qu'en plus, il y a plus d'oxygène dissous directement disponible pour les tissus. Si l'utilisation de l'ONB semble faire l'unanimité

dans les cas mineurs, il en va autrement dans les cas intermédiaires et sévères. La présentation de monsieur Elkharrat porte sur trois études cliniques randomisées, réalisées chez des patients sans perte de conscience. Une de ces études prône l'utilisation de l'OHB. Une recommandation de la première conférence européenne de consensus sur la médecine hyperbare propose que toutes les intoxications graves doivent recevoir de l'OHB, peu importe le niveau de COHb ainsi que toutes les femmes enceintes quelle que soit la symptomatologie. Dans les cas intermédiaires, on peut choisir ONB ≥ 6 h ou OHB ≥ 2 atm. en attendant d'autres études.

Les diverses études, retrouvées dans la littérature médicale, sont contradictoires quant à la relation qui existe entre le niveau de COHb et la sévérité des symptômes. Le docteur Baud et son équipe (Berneissa *et al.*) ont réalisé diverses études en collaboration avec la Brigade des sapeurs-pompiers de Paris. D'après les études de cette équipe, il semblerait exister une relation dose-effet entre la concentration sanguine en CO et la sévérité des symptômes.

Le diagnostic d'une intoxication au CO n'est pas toujours facile. C'est ce qui ressort d'une enquête par questionnaire qui a été effectuée auprès de 450 membres de l'Association des médecins d'urgence du Québec (Jacques *et al.*). Une intoxication au CO aurait dû être diagnostiquée dans 3 des 4 cas cliniques présentés dans cette étude. Le taux de réussite se situait entre 71,6 % et 97,2 %. Les diagnostics erronés ou confondus le plus fréquemment étaient l'intoxication au propane, l'intoxication au mercure, la fièvre des soudeurs et l'intoxication au plomb. Cette méconnaissance des intoxications s'est aussi reflétée

en ce qui concerne les questions portant sur la conduite à tenir (investigation, traitement et/ou suivi), où le taux de bonnes réponses complètes a été très variable.

PRÉVENTION, CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES

Le réseau de toxicovigilance des régions Rhône-Alpes et Auvergne a réalisé deux enquêtes auprès des médecins afin de mieux connaître leur perception de l'intoxication au CO et leurs besoins de formation. Ces enquêtes ont permis de constater que les pièges liés à l'interprétation de la COHb et les indications thérapeutiques de la OHB étaient peu connus. De même, les médecins connaissaient peu la possibilité de dosage dans l'air ambiant comme moyen diagnostique secondaire et la référence à la santé publique. Les trois quarts des médecins jugeaient nécessaire d'obtenir de l'information. C'est ainsi qu'un document intitulé «le COtardien du médecin» a vu le jour. Ce document est complété par une plaquette destinée aux personnes victimes d'une intoxication. On y explique ce qu'est le CO et les risques de récurrence. Un système de surveillance a été mis en place.

Une enquête a aussi été effectuée par le Réseau de toxicovigilance de l'Est afin de mieux connaître la problématique du CO tant au point de vue des sources, des problèmes cliniques présentés par les patients, des traitements et des besoins en formation de la part des médecins (Manel *et al.*). Cette enquête a montré que les principales sources de CO sont les appareils de chauffage (> 54 %), suivi immédiatement par les chauffe-eau. Une ventilation non fonctionnelle ou insuffisante est le facteur responsable de la majorité des intoxications. Quant aux médecins, l'intoxication au CO reste relativement méconnue et un besoin d'information et de formation a été souligné.

Le décès de deux enfants de la région bruxelloise a amené le centre antipoisons à déclencher une vaste enquête sur le type de chauffe-eau utilisé dans les logements sociaux. (Tissot *et al.*). La majorité des installations n'étaient pas conformes et ne respectaient pas les normes de sécurité. Des travaux de rénovation et de mise en conformité sont en cours et des modifications des textes légaux pour une meilleure protection du public ont été proposées.

Comme vous pourrez le constater dans le présent bulletin, nous avons tenu l'année dernière, à la même période, une campagne de prévention afin de sensibiliser la population aux risques que représente le CO (Sanfaçon *et al.*). Cette campagne faisait suite à une étude démontrant l'ampleur du problème au Québec. Un comité provincial a été formé pour mettre en place diverses mesures de sensibilisation telles un dépliant et un signet destinés au public ainsi qu'un vidéo pour les premiers intervenants.

Guy Sanfaçon, Ph.D.

Pharmacologue-toxicologue,
Centre Anti-Poison du Québec

Actes du congrès : Carbon monoxide : The unnoticed poison of the 21st century. Satellite meeting IUTOX VIIIth International Congress of Toxicology. Dijon, France, 3-4 July, 1998.

CAS CLINIQUE

EXPOSITION AU BUTANE

Il s'agit d'une fillette de deux ans qui s'amusait, en présence de ses parents, avec un briquet jetable Bic^{MD} muni d'un système de sécurité pour prévenir l'allumage accidentel par des enfants. Elle tenait le briquet sous son nez et tentait de l'allumer en enfonçant le bouton-poussoir. Soudainement, elle s'est affaissée sur le sol. Elle était flasque et présentait, selon ses parents, une révulsion des yeux. Elle n'a pas présenté de mouvements toniques ou cloniques. Il n'y a pas eu de modification de la coloration de la peau. Elle a repris spontanément conscience après quelques secondes. Les parents l'ont emmené à l'urgence où un médecin a constaté que l'examen physique était normal. Il a alors consulté le Centre Anti-Poison du Québec afin de

vérifier si une telle exposition pouvait expliquer la perte de conscience de l'enfant.

Un tel événement est en effet possible. Ces briquets jetables sécuritaires visent à prévenir les incendies accidentels causés par leur utilisation par des enfants. Ils sont donc munis d'un dispositif qui empêche la production d'étincelles sans avoir préalablement désarmé le loquet de sûreté. Celui-ci est de plus réarmé après chaque essai infructueux. Par contre, même si le briquet ne s'allume pas, le gaz butane continue de s'échapper tant que l'on appuie sur le bouton-poussoir et ce, jusqu'à ce que le briquet soit vide. Si l'enfant tient le

briquet sous son nez pendant cette opération, il inhalera du butane. Ce gaz n'est pas toxique en soi. Cependant, il agit comme un asphyxiant simple en remplaçant l'air à l'intérieur des poumons. Comme il ne contient pas d'oxygène et ne peut donc pas supporter la vie, la personne ainsi exposée souffrira d'anoxie et peut alors perdre conscience. Les dommages à la santé qui peuvent en découler seront fonction de la durée de l'exposition. Dans le cas présent, dès que l'enfant a perdu conscience, elle a laissé tomber le briquet et l'exposition a cessé. Il est donc important d'éviter de laisser des enfants jouer avec de tels briquets même si le risque d'incendie a été limité.

L'HÉLIUM ET L'ALTÉRATION DE LA VOIX

Dans le même ordre d'idée, plusieurs personnes s'interrogent sur l'innocuité d'utilisation de l'hélium pour modifier le timbre de la voix (voix de Donald le canard). Il faut tout d'abord comprendre comment se produit ce phénomène. L'hélium est un gaz inerte plus léger que l'air. C'est pourquoi les ballons gonflés à l'hélium s'envolent dans les airs dès qu'on les lâche. Le son est constitué de vagues d'air semblables aux vagues d'eau de l'océan. Ces vagues d'air voyagent plus ou moins vite selon la densité du milieu à travers lequel elles circulent. Si l'on inhale de l'hélium et qu'on essaie de parler, les cordes vocales vibrent à la même vitesse que normalement. Cependant, les vagues qui en sortiront seront formées d'hélium et non d'air. Comme l'hélium est plus léger

que l'air, les vagues voyageront plus vite et, par conséquent, à une fréquence plus élevée. En effet, plus les ondes voyagent vite, plus grand sera le nombre que l'on percevra dans le même intervalle de temps. Or l'oreille perçoit les ondes de hautes fréquences comme des sons plus aigus que celles de basses fréquences. C'est pourquoi l'hélium produit un son de la voix plus aigu même si les cordes vocales font le même travail. Il ne risque donc pas de les léser. Par conséquent, il n'y a pas de risque à modifier sa voix en inhalant de l'hélium à partir d'un ballon.

Par contre, l'inhalation d'hélium, à partir de bonbonnes de gaz comprimé, n'est pas sans danger. Tout dépend de la pression de sortie du gaz et de la durée

de l'exposition. L'hélium, comme le butane n'est pas toxique. Cependant, il ne peut supporter la vie. C'est pourquoi, si l'on remplace l'air de nos poumons trop longtemps par de l'hélium, on peut souffrir d'asphyxie. Par ailleurs, l'inhalation d'hélium à de trop fortes pressions peut entraîner une absorption trop rapide du gaz dans le sang, provoquant ainsi une embolie gazeuse. Un tel cas a d'ailleurs été rapporté chez un garçon de 13 ans aux États-Unis (Jane Howell, American College of Emergency Physicians : jhowell@acep.org).

Albert J. Nantel, M.D.
Toxicologue consultant, CAPO
Directeur,
Centre de Toxicologie du Québec

TOXI-NOTES

PRÉVENTION DES INTOXICATIONS AU MONOXYDE DE CARBONE

Au début du mois de novembre 1997 se tenait la première semaine provinciale sur la prévention des intoxications au monoxyde de carbone (CO) organisée par le réseau de la santé. L'ampleur du problème des intoxications involontaires au CO en milieux résidentiel et professionnel est telle qu'en 1997, le Centre Anti-Poison du Québec (CAPQ) a enregistré plus de 1200 cas d'expositions/intoxications au CO, ce qui représente une augmentation de 30% comparative-ment aux données de 1996. Cette première campagne n'a pas été suffisante pour empêcher les centaines de cas d'intoxications au CO durant la crise du verglas. En effet, pendant la période du 5 au 31 janvier 1998, le CAPQ a enregistré plus de 845 cas d'expositions/intoxications au CO.

À l'approche de la période de l'année où nous observons le plus grand nombre d'intoxications au CO, le comité provincial mandaté par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a décidé de tenir une seconde campagne de prévention des intoxications au CO. Diverses activités sont planifiées durant l'automne et l'hiver. Le CAPQ en collabo-

ration avec le MSSS, les Directions de santé publique et plusieurs partenaires en profiteront pour sensibiliser le public ainsi que les professionnels de la santé à cette problématique, notamment, par l'intermédiaire du dépliant intitulé «**Le monoxyde de carbone tue, y en a-t-il chez vous?**» ou du signet «**Vacanciers soyez vigilants!**» qui seront disponibles dans les CLSC, les quincailleries Rona, les pourvoiries et les camps de chasse, etc. ou qui seront distribués dans certaines maisons via la visite du service de prévention des incendies. De plus, en novembre aura lieu le lancement d'une vidéocassette pour la formation des premiers répondants d'urgence (pompiers, policiers et ambulanciers) qui sont de plus en plus appelés à intervenir dans la problématique du CO. Il y aura aussi parution d'articles dans divers journaux et diffusion de communiqués de presse.

La méconnaissance et l'omniprésence des sources de CO dans notre environnement, le mauvais entretien des appareils alimentés par combustible, combinés à l'augmentation de l'isolation des maisons sont quelques-unes des rai-

sons qui peuvent expliquer le nombre important et croissant d'intoxications de degrés divers à ce gaz potentiellement mortel.

Nous comptons sur vous pour nous aider dans cette campagne. Les personnes qui désirent obtenir des exemplaires du dépliant ou du signet peuvent en faire la demande en écrivant au **Centre Anti-Poison du Québec, 2705 boul. Laurier, Ste-Foy (Qc), G1V 4G2**, le tout accompagné d'une enveloppe de retour préaffranchie. Des frais de 0,15 \$ par dépliant sont exigés pour les demandes de plus de dix exemplaires. Vous pouvez aussi communiquer avec la Direction de la santé publique de votre région. Nous vous rappelons que les intoxications au CO font partie des maladies à déclaration obligatoire (MADO). N'hésitez pas à faire appel au personnel du CAPQ au (418) 656-8090 pour les gens de la région de Québec ou pour les gens de l'extérieur, le 1-800-463-5060.

Guy Sanfaçon, Ph.D.
Directeur
CAPQ

4-MÉTHYL PYRAZOLE, UN NOUVEL ANTIDOTE DANS L'INTOXICATION PAR L'ÉTHYLÈNE GLYCOL ET LE MÉTHANOL

L'intoxication par l'éthylène glycol et le méthanol demeure une cause importante de morbidité et de mortalité au Québec. Le 4-méthyl pyrazole (4-MP) ou fomépizole est utilisé depuis plus de dix ans en Europe et vient d'être accepté par le FDA aux USA pour le traitement de l'intoxication par l'éthylène glycol. La Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada, par l'entremise de son «Programme d'accès spécial», permet d'importer le médicament Antazol® du fabricant américain Orphan Medical.

Quelle place ce nouvel antidote devrait-il occuper dans notre arsenal thérapeutique au Québec?

TOXICITÉ DE L'ÉTHYLÈNE GLYCOL ET DU MÉTHANOL

Ces deux alcools ont en commun leur faible toxicité initiale. Cependant, une fois ingérés, ils sont métabolisés au foie par l'alcool déshydrogénase (ADH). L'éthylène glycol se transforme en glycolaldéhyde, en acide glycolique, en acide glyoxylique, puis en acide oxalique. Il se forme alors des cristaux d'oxalate qui causent de l'insuffisance rénale, de l'acidose métabolique et une atteinte cérébrale. Le méthanol, quant à lui, se transforme en formaldéhyde, puis en formate. De là, la production d'acidose métabolique et de cécité. Dans les deux cas, en l'absence de traitement adéquat, il y a risque de décès.

AVANTAGES DU 4-MP

Le 4-MP est un inhibiteur compétitif et réversible de l'ADH. Par conséquent, tout comme l'éthanol, il bloque la transformation du méthanol et de l'éthylène glycol en métabolites toxiques. Il est donc susceptible de remplacer l'éthanol comme antidote dans ce type d'intoxications. Ces principaux avantages sont : d'être plus facile à administrer, d'assurer un meilleur contrôle de l'inhibition de l'ADH,

d'être moins toxique que l'éthanol et de ne pas nécessiter de dosages répétés des niveaux d'alcoolémie.

DÉSAVANTAGE DU 4-MP

Le seul désavantage du 4-MP par rapport à l'éthanol est son prix, mais il est de taille. En effet, une trousse contenant 4 vials de 4-MP (Antazol®) de 1,5 g chacun, coûte environ 4 000 \$US. La dose initiale étant de 15 mg/kg, il faudra un vial pour traiter un adulte de 70 kg. On doit répéter cette dose aux 12 heures jusqu'à la dialyse, puis, comme le 4-MP est dialysable, aux 4 heures durant la dialyse. Dans les cas où les taux sanguins de méthanol ou d'éthylène glycol nécessitent un blocage de l'ADH mais non une dialyse, il peut être nécessaire de poursuivre l'administration de 4-MP durant plusieurs jours.

DISCUSSION

Un argument supporté par plusieurs médecins-toxicologues nord-américains pour privilégier le 4-MP à l'éthanol provient de leur crainte des complications associées à l'utilisation de ce dernier surtout chez les enfants : dépression du système nerveux central, hypoglycémie, agitation causée par l'état d'ébriété, difficultés à maintenir un niveau efficace d'alcoolémie, nécessité de procéder à des dosages fréquents d'alcoolémie. Il faut préciser qu'après plus de 25 ans d'utilisation de l'éthanol comme antidote au Québec, nous n'avons pas observé de telles complications. Il est vrai que nous devons répéter les niveaux d'alcoolémie à des intervalles réguliers, mais comme il est essentiel de suivre aussi les taux sanguins de méthanol ou d'éthylène glycol, ceci ne représente pas un inconvénient majeur. De plus, le 4-MP n'élimine pas la nécessité de dialyser les malades dans la plupart des cas d'intoxications sévères. Nous ne considérons donc pas que le coût

supplémentaire du 4-MP soit justifié dans les régions où l'hémodialyse est rapidement accessible.

La question peut cependant se poser différemment lorsque de telles intoxications surviennent dans des régions éloignées surtout si la quantité ingérée n'est pas bien documentée. Dans un tel cas, ne serait-il pas plus rentable de pouvoir évacuer le malade par transport terrestre ou par un vol commercial régulier plutôt que de devoir recourir à l'avion ambulance? Compte tenu, cependant, du délai très court dont nous disposons dans de tels cas pour commencer à bloquer l'ADH, il faudrait prévoir un nombre suffisant de sites de dépôts de 4-MP dans chaque région éloignée.

Le 4-MP conserve son efficacité durant une période d'entreposage de 2 ans. Cependant le fabricant, Orphan Medical, s'est engagé à remplacer gratuitement les trousse non utilisées après ce délai. Le coût élevé de cet antidote provient du marché potentiel restreint, ce qui est malheureusement souvent le cas en ce qui concerne les antidotes.

CONCLUSION

Les spécialistes tant du Centre Anti-Poison du Québec (CAPQ) que du Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) ne sont pas en mesure de se prononcer de façon formelle sur la nécessité pour les hôpitaux du Québec de se procurer ce nouvel antidote puisque la décision doit reposer non pas sur des critères toxicologiques mais sur des critères de coûts-bénéfices. C'est pourquoi, nous avons choisi de fournir aux décideurs du réseau de la santé les informations requises pour prendre une décision éclairée et nous demeurons à leur disposition pour évaluer chaque cas à son mérite.

Équipe des toxicologues
CAPQ

Joyeuses Fêtes



Le Bulletin d'Information Toxicologique est distribué gratuitement aux services d'urgence des centres hospitaliers et des CLSC.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle du Centre de Toxicologie du Québec et du Centre Anti-Poison du Québec.

RÉDACTRICE EN CHEF :
Lyse Lefebvre, pharmacienne, CTQ

RESPONSABLE :
Guy Sanfaçon, Ph.D., CAPO

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES :
Denise Mercier, secrétaire, CTQ

Pour toute correspondance et/ou abonnement, les coordonnées sont les suivantes :

Bulletin d'Information Toxicologique
Centre de Toxicologie du Québec
2705, boul. Laurier
Sainte-Foy (Qc) G1V 4G2

Tél. : (418) 654-2254 Fax. : (418) 654-2148
Adresse électronique : ctq@cspq.qc.ca

ABONNEMENT :
23 \$ par année pour 4 numéros (taxes incluses)

DÉPÔT LÉGAL : 4^e trimestre 1998
Bibliothèque nationale du Canada
Bibliothèque nationale du Québec
ISSN 0829-5557

IMPRIMEUR : Les Impressions 03 Inc.