

SITE WEB :
<http://www.inspq.qc.ca/ctq>

Bulletin d'Information Toxicologique

Publication de la Direction de la toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec
et du Centre Anti-Poison du Québec

ÉDITORIAL

LA PETITE HISTOIRE DU LITHIUM

Le lithium représente une étape capitale dans l'histoire de la pharmacothérapie psychiatrique. On attribue sa découverte en 1817 à un étudiant suédois du nom de Johan Arvedson. Pourtant, il semble que l'utilisation des eaux alcalines dans le traitement de la manie, rapportée pour la première fois dans les écrits de Soranus d'Éphèse (II^e siècle av. J.-C.), remonterait au V^e siècle av. J.-C.

Le lithium fut utilisé en thérapeutique dès 1850 pour le traitement de la goutte et des rhumatismes après que Lipowitz eût démontré la solubilité dans l'eau de l'urate de lithium. La dose de 3 à 26 mmol par jour, recommandée en 1857 par Garrod, devint dès lors un standard et apparut relativement sécuritaire puisque les intoxications au lithium n'étaient pas cliniquement significatives et ce, en dépit de l'usage répandu du lithium en prophylaxie antirhumatismale.

À la même époque, le bromure de lithium était utilisé comme sédatif. Dès 1871, Hammond recommandait le bromure de lithium à titre de traitement le plus efficace des épisodes aigus de manie et de mélancolie. Il utilisait des doses initiales élevées de 60 grains ou plus, répétées aux 2 à 3 heures le premier jour (6 doses) ou jusqu'à induction du sommeil, suivies de 3 à 4 doses de

maintien par jour. Cette dose de 60 grains, équivalant à 3,6g de bromure de lithium ou 97,2 mmol de lithium, répétée 2 à 3 fois par jour, s'avéra très élevée et suffisante pour entraîner une intoxication tant par le lithium que par le bromure.

Par la suite, de 1880 jusqu'au début du XX^e siècle, l'usage du lithium sous forme d'eau minérale se répandit dans le public pour traiter de nombreux maux.

En 1907, 43 produits médicinaux contenant du lithium étaient répertoriés dans le Merck Index et on commençait à faire état d'effets secondaires tels faiblesse généralisée, tremblements, diarrhée, vomissements, ataxie, dysarthrie.

Par la suite, les sels de lithium furent peu utilisés jusque vers la fin des années 40. En 1949, John Cade, un psychiatre australien, mit en évidence les effets bénéfiques du carbonate de lithium dans la phase manie de la psychose maniaco-dépressive. La dose recommandée de 50 mmol de Li⁺ par jour s'avéra efficace contre la manie mais suffisamment élevée et administrée assez longtemps pour causer des intoxications graves. En effet, ces doses élevées devaient être administrées pendant plusieurs jours,

TABLE DES MATIÈRES

ÉDITORIAL	
La petite histoire du lithium.....	1
TOXICOLOGIE CLINIQUE	
Intoxications par le lithium.....	3
TOXICOLOGIE CLINIQUE	
Risques toxicologiques liés au surdosage par des substituts nicotini-ques.....	9

voire plusieurs semaines, jusqu'à ce que des signes de rémission de la manie se manifestent.

À partir de 1948, les citoyens américains ayant besoin d'une diète pauvre en sodium eurent la possibilité de substituer le sel de table par une solution contenant 25% de chlorure de lithium. L'usage des sels de lithium comme suppléments alimentaires était illimité. En 1949, après que plusieurs décès eurent été rapportés chez des individus soumis à des diètes pauvres en sodium, la FDA interdit tout usage des sels de lithium, tant comme médicament que comme supplément alimentaire.

En raison du potentiel toxique du lithium, cette thérapeutique fut, à toute fin pratique, ignorée jusqu'au milieu des années 50. Les travaux de Mogens Schou au Danemark hâtèrent l'acceptation de ce traitement aux Etats-Unis. En 1971, après une décennie d'études cliniques portant tant sur l'efficacité que sur la toxicité du lithium, la Food and Drug Administration (FDA) autorisa son utilisation dans le traitement de la maladie bipolaire.

Les propriétés prophylactiques du lithium, mises en évidence en 1967 par Schou, furent démontrées par des études contrôlées en 1970. Quatre ans plus tard, la FDA approuva l'usage du lithium dans la prévention des épisodes récurrents de manie.

Dès 1954, Schou tentait de doser le lithium dans le sang des sujets traités afin d'établir le seuil à partir duquel le lithium exerçait ces effets psychotropes et le niveau à partir duquel il exerçait ses effets toxiques. Ce n'est pourtant qu'en 1967, que l'intervalle thérapeutique de 0,6 à 1,3 mmol/L fut proposé.

Les intoxications par le lithium peuvent être le fait de l'ingestion volontaire d'une surdose du médicament, mais, en raison de l'index thérapeutique étroit du lithium, plusieurs intoxications surviennent à la suite d'un traitement mal contrôlé ou d'une diminution de son élimination rénale (néphropathie, hyponatrémie, déshydratation, usage de diurétiques).

En 2003, 172 intoxications par le lithium ont été rapportées au Centre anti-poisons du Québec (CAPQ). Ces intoxications sont survenues presque essentiellement chez des adultes.

Seuls 5 cas concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans, dont 2 de moins de 5 ans.

Les intoxications par le lithium rapportées au CAPQ étaient le plus souvent volontaires (112/172 – 65%). On a attribué 29 intoxications (17%) à une ingestion involontaire et 24 (14%) à une erreur thérapeutique. Ces intoxications ont nécessité d'être observées ou traitées en milieu hospitalier dans 75% des cas.

Il est donc important pour le clinicien de savoir reconnaître les symptômes de l'intoxication au lithium tant aiguë que chronique et de connaître le traitement adéquat dans chaque situation.

L'article du Dr Sophie Gosselin, que nous vous présentons dans ce Bulletin, vous renseigne sur les différentes formes d'intoxication par le lithium : aiguë chez un individu ne prenant pas de lithium, chronique et aiguë sur fond chronique chez les patients sous traitement au lithium.

BIBLIOGRAPHIE

Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988 Jan-Dec; 3(1):18-32.

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW and Gilman AG (eds), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, McGraw-Hill, 1996, p. 446.

Lôa H, Puech AJ, Boulenger JP. Lithium *dans* Pharmacologie clinique. Base de la thérapeutique, Giroud JP, Mathé G, Meyniel G (eds), 2^e édition, Expansion Scientifique Française, Paris, 1971, pp.1264-1273.

Yeragani VK, Gershon S. Hammond and lithium: historical update. *Biol Psychiatry.* 1986 Sep; 21(11):1101-2.

Lyse Lefebvre
Pharmacienne

TOXICOLOGIE CLINIQUE

INTOXICATIONS PAR LE LITHIUM

INTRODUCTION

Le lithium est un cation utilisé de façon médicinale depuis plus de 150 ans. Employé au début contre les affections arthritiques, puis comme énergisant dans la populaire boisson « Seven Up », le lithium a trouvé une place de choix dans le traitement des maladies psychiatriques depuis le début des années 1960 lors de la découverte de ses effets dans le traitement des états maniaques. On postule que la stabilisation membranaire serait à l'origine de ses vertus thérapeutiques, mais en réalité, son mécanisme d'action neurologique demeure mal connu.

Étant donné sa valence similaire à celle du sodium et du potassium, le lithium exerce ses effets dans l'organisme de manière semblable à ces cations, ce qui, on le verra plus tard, explique certaines des propriétés pharmacologiques et toxicologiques du lithium. Les dernières recherches ont postulé que le lithium affecterait les mécanismes de second messager de l'AMP cyclique en diminuant l'inositol libre. La molécule d'inositol ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, la concentration centrale est dépendante du mécanisme de régénération local. Le lithium semble aussi agir sur l'activité de certaines catécholamines, dont la norépinéphrine, et d'autres neurotransmetteurs, telle la sérotonine, dont il augmenterait la synthèse.

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Après l'ingestion d'une dose thérapeutique, le lithium est absorbé en moins de 2 heures. Par la suite, la concentration plasmatique maximale est habituellement atteinte environ 4 heures post-ingestion. Le volume de distribution du lithium, 0,8 L/kg, est légèrement supérieur à celui de l'eau, mais il s'apparente à celui du sodium. Le cation ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Après son absorption, le lithium est distribué lentement vers les tissus périphériques dont le système nerveux central, site d'action thérapeutique souhaité. Le temps d'équilibration cellulaire au travers de la barrière hémato-encéphalique serait d'environ 12 heures, ce qui se traduit en thérapeutique par une

habitude de doser les lithémies 12 heures après la dernière dose. Il est donc important de souligner que les concentrations sériques du lithium obtenues lors du suivi thérapeutique reflètent l'état d'équilibre plasma-cellulaire, mais que la concentration du lithium dans le SNC ne serait que la moitié de sa concentration plasmatique. Des études ont par ailleurs démontré une accumulation du lithium dans le SNC sans que sa concentration plasmatique n'en soit grandement modifiée.

On peut ainsi dire qu'en thérapie chronique, le système nerveux central est progressivement imbibé de lithium; le mouvement d'imprégnation (ou de distribution) après une dose ingérée étant lent, le processus de « désimprégnation cellulaire » suit la même voie transmembranaire.

La majeure partie du lithium, soit environ 95%, est excrétée par le rein. Environ 80% du lithium est filtré et réabsorbé par les glomérules, probablement de la même manière que le sodium, et 20% est excrété inchangé dans l'urine. Le 5% restant est excrété par des voies extra-rénales telles les fèces, la sueur, la salive et le lait maternel.

La demi-vie du lithium est d'environ 20 heures en situation physiologique normale, mais elle est souvent prolongée dans les états de déshydratation modérée ou sévère alors que l'organisme réabsorbe activement le sodium pour retenir l'eau et, de fait, une quantité accrue de lithium est réabsorbée. On peut aussi constater une augmentation de la demi-vie dans les situations d'insuffisance rénale aiguë ou chronique étant donné la dépendance du mécanisme d'excrétion du taux de filtration glomérulaire.

Il est important de noter que dans le cas de préparations à libération lente ou prolongée, de même qu'en situation de surdosage, les propriétés pharmacologiques sont altérées et habituellement retardées de plus de la moitié, autant pour l'absorption que pour la distribution.

TOXICOLOGIE

Les symptômes d'intoxication au lithium diffèrent selon le type de prise, la quantité de lithium présente dans l'organisme au

moment de l'ingestion, le niveau d'hydratation et la fonction rénale de l'individu. On distingue un type d'intoxication aiguë, lorsqu'une dose importante est prise d'un coup, du type chronique où la prise est répartie sur une période de temps beaucoup plus longue, généralement de manière thérapeutique. La plupart des intoxications aiguës sont des ingestions volontaires (suicidaires), chez des patients à faible taux de lithium pré-ingestion. Les intoxications chroniques surviennent habituellement chez des patients en thérapie chez qui un élément vient déstabiliser l'équilibre précaire du lithium, tels un mauvais dosage, une déshydratation après une gastro-entérite ou un traitement diurétique, par exemple, ou encore l'apparition d'une insuffisance rénale comme avec le diabète.

Une controverse existe concernant un autre type d'intoxication, appelée « aiguë sur chronique ». On peut imaginer le scénario suivant : un patient traité avec du lithium prend une surdose. Il y a donc intoxication aiguë chez un patient « imprégné » de lithium. On peut aussi se demander si la fidélité au traitement de ce même patient était exemplaire, c'est-à-dire, quelle était sa lithémie avant la surdose ? Ainsi, un patient non fidèle à son traitement se retrouve dans une situation semblable du point de vue toxicologique, à celle d'un patient qui n'est pas sous traitement au lithium, soit en intoxication aiguë plutôt qu'aiguë sur chronique.

Dans la plupart des situations réelles, il est pratiquement impossible de déterminer l'imprégnation corporelle précise en lithium du patient. Doit-on alors considérer les intoxications aiguës sur chroniques davantage comme des intoxications aiguës ou chroniques ? Dans de tels cas, il faudra se guider sur la symptomatologie du patient plutôt que sur sa concentration sérique de lithium.

La symptomatologie, plutôt que la concentration sérique, doit déterminer les modalités de traitement dans tout genre d'intoxication au lithium. En effet, la toxicité du lithium étant proportionnelle à sa quantité totale dans l'organisme, particulièrement au niveau du SNC, il est peu surprenant de constater que les patients en intoxication chronique sont ceux qui ont les manifestations toxicologiques les plus prononcées, leur SNC contenant déjà une quantité de lithium importante. Par contre, les patients exempts de lithium en quantité significative verront leurs symptômes se développer plus lentement, malgré une concentration plasmatique élevée traduisant la lenteur du processus de distribution au niveau du SNC.

Le tableau 1 résume les principales manifestations toxico-

logiques du lithium, à distinguer des effets secondaires bénins survenant en cours de traitement. Un indice non négligeable pouvant orienter le diagnostic et surtout le pronostic est la mesure de la créatinine sérique. Comme les patients traités chroniquement par lithium se présentent de façon presque universelle avec un certain degré d'insuffisance rénale, une créatinine sérique anormale lors des premiers bilans peut nous indiquer un type d'intoxication plus chronique. De même, avec une créatinine normale, il est raisonnable de penser que le mécanisme d'excrétion du lithium n'est pas perturbé et il est alors possible d'augmenter l'élimination rénale par la simple réhydratation du patient.

La corrélation de la toxicité avec la lithémie n'est pas fiable dans les intoxications aiguës. La plupart de celles-ci étant des gestes suicidaires, il arrive fréquemment que les symptômes soient dus à l'ingestion concomitante de substances agissant aussi sur le SNC comme l'alcool ou les benzodiazépines. Par contre, certaines échelles ont été développées dans le cas d'intoxications chroniques où le lithium est le seul responsable de l'état du patient. La plus courante de ces échelles est illustrée au tableau 2. On ne saurait rappeler trop souvent que le niveau sérique peut orienter le type de traitement mais ne doit jamais être considéré comme le seul facteur important dans la prise de décision.

LE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AU LITHIUM

La première modalité thérapeutique des intoxications est la décontamination. Dans le cas particulier du lithium, les études ont démontré l'inefficacité du charbon de bois activé à adsorber ce cation.

Le lavage gastrique pour retirer des comprimés de lithium encore présents dans l'estomac est une avenue possible si le patient se présente tôt, soit dans l'heure qui suit l'ingestion. Son efficacité n'a jamais été démontrée et les différents consensus estiment que si le patient a déjà vomi, le lavage gastrique présenterait peu ou pas d'utilité.

Quelque treize études ont tenté de démontrer l'efficacité du sulfonate de polystyrène de sodium (SPS) en se basant sur la capacité de cette molécule de lier le potassium présent dans l'intestin et le sang. Comme le lithium exerce son effet toxicologique sur le SNC, et que la pénétration du SNC prend un certain temps, il est difficile d'imaginer théoriquement le bénéfice d'un agent chélateur intestinal dans le cas des intoxications chroniques où, au moment de la présentation, la

TABLEAU 1- Effets secondaires et toxicologiques du lithium

Système	Effets secondaires	Intoxications aiguës	Intoxications chroniques
Gastro-intestinal	Nausées Vomissements Diarrhée Crampes intestinales	Nausées importantes Vomissements Diarrhée possible	Anorexie Nausées et vomissements moins importants.
Neurologique	Tremblements fins Faiblesse Fatigue	Souvent absents initialement Tremblements, rigidité, léthargie, pouvant aller jusqu'aux convulsions et coma selon sévérité.	Symptômes habituels présents rapidement Tremblements, ataxie, dysarthrie, léthargie, pouvant aller jusqu'aux convulsions et au coma. Parkinsonisme, trouble de mémoire, pseudotumor cerebri.
Cardiovasculaire	Changements non spécifiques de l'onde T	Anomalies de l'onde T Prolongation du QT Rarement arythmies malignes	Myocardite, dysrythmies
Rénal	Polyurie Soif	Parfois problème de concentration de l'urine	Diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, néphrite interstitielle. Acidose tubulaire aiguë
Endocrinien	Goitre Hypothyroïdie	Absent	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypercalcémie, hyperglycémie, gain pondéral
Hématologique	Leucocytose	Absent	Leucocytoses, anémie aplasique
Cutané	Psoriasis, acné	Absent	Psoriasis, angio-oedème, acné

TABLEAU 2-Corrélation de la symptomatologie avec la concentration plasmatique

mmol/L	Effets
0.5	Aucun
1.0	Tremblements fins
1.5	Tremblements grossiers
2.0	Hyperréflexie, dysarthrie
2.5	Myoclonies, ataxie, confusion
3.0 et plus	Delirium, coma, convulsions

majeure partie du lithium est déjà absorbée et distribuée. Il est possible que le SPS ait une utilité dans les cas d'intoxications aiguës, mais celle-ci n'a pas été démontrée. Il n'y a aucune information disponible sur le délai d'administration entre l'ingestion de lithium et le traitement avec le SPS. Par contre, d'importantes perturbations électrolytiques ont été rapportées avec ce genre de traitement.

D'autres avenues dans la décontamination gastro-intestinale ont été envisagées, particulièrement lors d'intoxications aiguës sévères. Le polyéthylène glycol, utilisé pour l'irrigation intestinale totale, a fait l'objet d'une étude et s'est avéré efficace dans la mesure où cette approche a été poursuivie dans son intégralité, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention d'un effluent rectal clair. Des considérations théoriques concernant la solubilisation du lithium et, conséquemment, la possibilité d'une absorption plus rapide, si l'irrigation intestinale totale est inter-

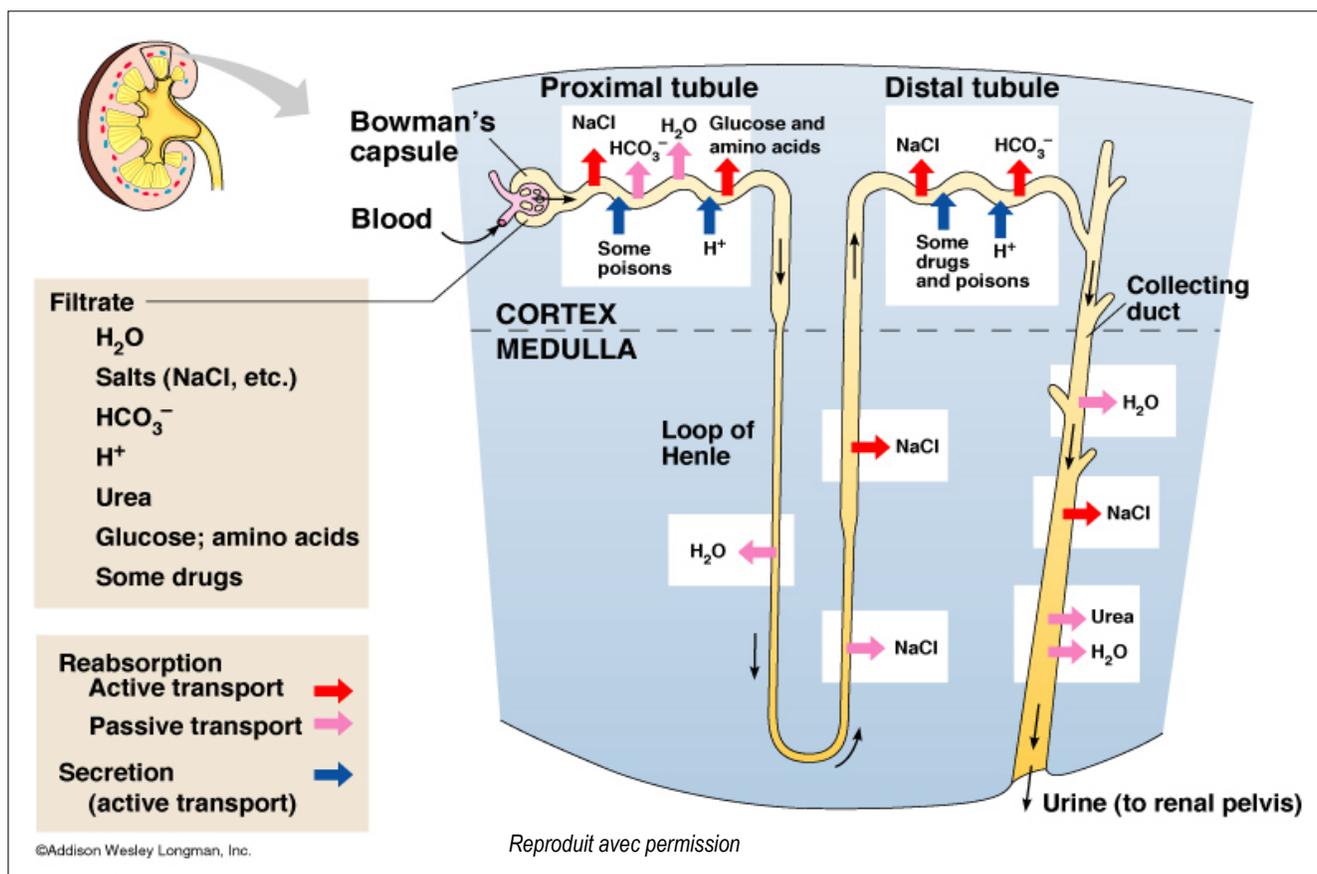
rompue prématurément, ont été soulevées. Ceci n'a pas encore été vérifié en pratique clinique.

Dans la majorité des cas, la réhydratation est suffisante pour rétablir le processus normal d'élimination rénale. Il n'est pas suggéré de forcer la diurèse puisque ceci n'augmentera pas l'excrétion du lithium. Dans les cas d'intoxications aiguës, les pertes liquidiennes occasionnées par les vomissements et la diarrhée doivent être remplacées agressivement. Lors d'intoxications chroniques, même si les pertes liquidiennes ne sont pas présentes cliniquement, il est important de se rappeler que des pertes liquidiennes antérieures à l'intoxication peuvent avoir été à l'origine de l'augmentation des concentrations plasmatiques de lithium.

L'alcalinisation urinaire n'est pas recommandée puisque l'utilisation de bicarbonate de sodium ne ferait qu'accroître les anomalies électrolytiques présentes. L'étude de la physiologie rénale peut nous éclairer sur les modalités disponibles favori-

sant l'élimination du lithium. Tel qu'illustré sur l'image suivante (tableau 3), on pourrait supposer que l'utilisation d'agents osmotiques tel le mannitol ou l'anhydrase carbonique puisse augmenter l'élimination du lithium au niveau tubule proximal. Ceci n'a jamais été démontré en pratique; par contre, il semble que le lithium éliminé soit par la suite réabsorbé à l'anse de Henle; ainsi l'élimination accentuée par ces agents ne se traduirait pas par une augmentation de la quantité totale de lithium dans l'urine qui atteint le calice rénal. De la même façon, l'utilisation de diurétiques tel le furosémide peut initialement bloquer la réabsorption de lithium au niveau de l'anse de Henle; par contre, l'état hypovolémique résultant conduira l'organisme à réabsorber davantage de sodium et donc de lithium, entraînant de ce fait une augmentation de la toxicité. L'usage de diurétiques est donc déconseillé dans le traitement des intoxications au lithium. Il est plus prudent d'utiliser uniquement la réhydratation hydrosodée afin de favoriser les mécanismes normaux d'élimination.

TABLEAU 3- Élimination rénale du lithium



Il arrive parfois que ces mécanismes ne soient pas fonctionnels, comme dans les cas d'insuffisance rénale. A ce moment, l'hémodialyse s'avère une modalité thérapeutique envisageable afin de remplacer la fonction rénale de l'individu. Une recherche de la littérature sur PubMed a retrouvé 84 articles traitant du sujet de l'hémodialyse dans les intoxications au lithium. Excluant les rapports de cas unique, seulement quelques études font état de la toxicocinétique lors du traitement par hémodialyse. Le consensus général de ces articles est que l'hémodialyse est efficace, qu'elle peut augmenter la clairance rénale jusqu'à 100 mL/min, c'est-à-dire de 2 à 4 fois la normale, et ainsi éliminer le lithium jusqu'à 4 fois plus rapidement que ne le ferait un rein normal. Par contre, il a été rapporté un rebond dans les concentrations sériques après la dialyse, phénomène dont les répercussions cliniques sont difficiles à évaluer. La plupart des cas rapportés ont fait l'objet d'hémodialyses répétées dans des situations d'intoxications chroniques où, en diminuant la concentration sérique de lithium, l'équilibre entre les concentrations au SNC se refait par la suite et explique la hausse du niveau sérique de lithium après les épisodes d'hémodialyse.

D'autres auteurs ont argumenté l'utilité de l'hémodialyse dans les cas d'intoxications aiguës en absence d'insuffisance rénale par le fait que la dialyse précoce pouvait empêcher la pénétration d'une quantité de lithium au niveau du SNC, quantité qui selon la dose ingérée se traduirait par des symptômes graves tel que convulsions ou coma. Il n'existe actuellement aucune étude portant sur cette situation clinique spécifique.

A qui doit-on réserver l'hémodialyse? Celle-ci n'étant pas disponible dans tous les centres hospitaliers, la sélection des cas doit se faire relativement tôt si l'on veut transférer rapidement les patients qui en bénéficieront vers les centres appropriés. Il n'y a pas de consensus clair dans la littérature; cependant, les différents auteurs s'entendent pour considérer la dialyse dans les cas suivants : intoxications aiguës ou chroniques sévères avec présence d'atteinte du SNC ou cardiovasculaire importantes (confusion, convulsions, coma, hypotension, arythmies), insuffisance rénale (aucune spécification du niveau de clairance de la créatinine), détérioration de l'état général du patient malgré un traitement de réhydratation adéquat, pouvant se traduire par une augmentation progressive de la lithémie. Il apparaît donc que les indications de dialyse établies dans les manuels selon la lithémie (4 mmol/L en intoxication aiguë, 2,5 mmol/l en chronique) ne sont que des chiffres arbitraires et ce, surtout en ce qui concerne les intoxications aiguës, puisque la corrélation entre le niveau sérique et la toxicité n'est pas fiable.

Avec le développement de la technologie et l'avènement de l'hémodialyse véno-veineuse continue (HVVC), certains se sont penchés sur la possibilité d'utiliser cette technique pour les intoxications au lithium. Effectuée au chevet du patient par un appareil portable et ne nécessitant pas la présence d'un néphrologue ou d'un technicien en hémodialyse, l'HVVC offre aussi l'avantage théorique de minimiser les répercussions hémodynamiques, donc de pouvoir être utilisée dans le traitement de patients plus instables que ne le permet l'hémodialyse conventionnelle. Dans PubMed, cinq articles traitent spécifiquement de l'utilisation de l'HVVC dans le traitement des intoxications au lithium. Tous démontrent son efficacité. La clairance moyenne du lithium est d'environ 35 mL/min, ce qui est significativement moindre qu'avec l'hémodialyse et s'apparente à la clairance d'un rein normal. Toutefois, celle-ci semble être mieux tolérée du point de vue hémodynamique. Il apparaît donc que l'HVVC devra maintenant être considérée comme une solution valable lorsque l'hémodialyse sera contre-indiquée ou non disponible. Il est possible aussi d'envisager un premier épisode d'hémodialyse pour éliminer rapidement une quantité importante de lithium de l'organisme et de poursuivre avec l'HVVC pour minimiser ou atténuer les rebonds dans la lithémie décrits avec l'hémodialyse.

Cependant, la réponse à la question « Quel patient bénéficiera de l'hémodialyse? » reste en suspens. Pour y répondre, il faut se poser les questions suivantes : quelle mortalité ou morbidité cherchons-nous à éviter? Quels sont les répercussions, les effets chroniques causés par l'intoxication au lithium? Une étude australienne a effectué une analyse rétrospective de 97 cas d'intoxications au lithium. L'étude cherchait à déterminer quels facteurs pouvaient prédire la neurotoxicité en fonction du mode de présentation (aigu versus chronique). L'hypothèse était qu'en l'absence de données fiables sur la morbidité causée par le lithium, la littérature semblait indiquer que la neurotoxicité était responsable de la majorité du fardeau de la maladie, particulièrement en termes de durée de séjour et de probabilité de complications chroniques. Vingt-huit cas ont été classés en neurotoxicité sévère, dont 26 en mode de présentation chronique et 2 en mode aigu sur chronique. Aucune séquelle ou neurotoxicité sévère n'a été observée après des intoxications aiguës. La définition « sévère » était basée sur la classification de Hansen et Amdisen (tableau 4). Les grades 2 et 3 étaient considérés sévères. Par régression logistique, cette étude a trouvé 4 facteurs indépendants prédisant la neurotoxicité : présence de diabète insipide néphrogénique, âge de plus de 50 ans, dysfonction thyroïdienne et fonction rénale anormale. Ces auteurs concluaient que la morbidité du lithium se produisait presque uniquement dans les cas d'intoxications

chroniques, ces dernières étant beaucoup plus souvent le fait d'un problème de suivi thérapeutique ou iatrogène que d'un problème d'ordre psychiatrique par ingestion volontaire.

TABLEAU 4- Sévérité des symptômes selon Hansen et Amdisen

Grade	Effets
Zero	Aucun
1	Tremblements fins
1	Tremblements grossiers
1	Hyperréflexie, dysarthrie
2	Myoclonies, ataxie, confusion
3	Delirium, coma, convulsions

CONCLUSION

L'intoxication au lithium peut se présenter de façon variable. Il y a l'intoxication aiguë, accidentelle ou non, souvent avec ingestion concomitante d'autres substances toxiques qui rendent non fiable l'évaluation de l'ensemble de la situation par la lithémie. La modalité thérapeutique de cette situation doit d'abord et avant tout être la réhydratation et la préservation d'une fonction rénale normale, l'hémodialyse étant réservée pour les cas très sévères ou qui se détériorent en cours de route.

Le traitement des intoxications chroniques est plus complexe. Outre la lithémie, qui peut aider à déterminer la gravité de la situation, il faut rechercher la présence d'un facteur précipitant potentiellement corrigé, le plus souvent une insuffisance rénale induite par des médicaments comme les diurétiques. Puisque ce type d'intoxication occasionne habituellement une neurotoxicité sévère qui est responsable de la majeure partie de la morbidité associée au lithium, il est important de considérer l'hémodialyse et l'HVVC afin d'éviter une surcharge de lithium au SNC. Ceci permettra de favoriser l'élimination du lithium par cette voie si la fonction rénale est anormale, ou si la sévérité des symptômes commande une élimination rapide du fardeau corporel total en lithium.

Sophie Gosselin, M.D., FRCPC, CSPQ
Urgentologue
Centre universitaire de santé McGill
Consultant junior CAPQ

BIBLIOGRAPHIE

Association des pharmaciens du Canada, Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2003 (CPS), 38e éd. Toronto : Association des pharmaciens du Canada, 2003.

Beckmann U, Oakley PW, Dawson AH, Byth PL. Efficacy of continuous venovenous hemodialysis in the treatment of severe lithium toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(4):393-7.

Buckley N, Dawson A, Whyte I (eds): *Hypertox 2002*, MediTox Pty Ltd., Kotara Fair, NSW, Australia, 2002.

Editorial Staff: Lithium Carbonate (Management/Treatment Protocol). In: Toll LL & Hurlbut KM (Eds): *POISINDEX® System. MICROMEDEX*, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 03-2004).

Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Jaegle ML. Toxicokinetics of lithium intoxication treated by hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1985-86;23(7-8):501-17

Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Fleisch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31(3):429-47.

Linakis JG, Hull KM, Lacouture PG, Lockhart GR, Lewander WJ, Maher TJ. Sodium polystyrene sulfonate treatment for lithium toxicity; effects on serum potassium concentrations. *Acad Emerg Med.* 1996 Apr;3(4):333-7

Linakis JG, Savitt DL, Wu TY, Lockhart GR, Lacouture PG. Use of sodium polystyrene sulfonate for reduction of plasma lithium concentration after chronic dosing in mice. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(4):309-13.

Menghini VV, Albright RC Jr. Treatment of lithium intoxication with continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis.* 2000 Sep;36(3):E21.

Meyer RJ, Flynn JT, Brophy PD, Smoyer WE, Kershaw DB, Custer JR, Bunchman TE. Hemodialysis followed by continuous hemofiltration for treatment of lithium intoxication in children. *J Kidney Dis.* 2001 May;37(5):1044-7.

Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001 Dec;35(6):833-40.

Smith SW, Ling LJ, Halstenson CE. Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. *Ann Emerg Med.* 1991 May;20(5):536-9.

van Bommel EF, Kalmeijer MD, Ponsen HH. Treatment of life-threatening lithium toxicity with high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Am J Nephrol.* 2000 Sep-Oct;20(5):408-11.

TOXICOLOGIE CLINIQUE

RISQUES TOXICOLOGIQUES LIÉS AU SURDOSAGE PAR DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES

INTRODUCTION

Depuis l'introduction, au tournant des années 90, des substituts nicotiniques, plusieurs cas de surdosages par ces médicaments ont été rapportés aux divers centres anti-poisons et dans la littérature.

Ces substituts nicotiniques se présentent en général sous forme de timbres transdermiques ou de gomme à mâcher, qui sont les principales formes vendues en pharmacie, au Québec. D'autres aides pour cesser de fumer sont disponibles aux Etats-Unis et via l'Internet, qu'il s'agisse de nicotine en solution dans l'eau ("Nicotine Water") ou de préparations de nicotine sous forme de comprimés sublinguaux, d'inhalateurs, de pastilles à sucer, etc.

CIRCONSTANCES D'INTOXICATION

Plusieurs circonstances réalisent les conditions d'un surdosage en nicotine lors de l'utilisation de substituts nicotiniques. Il peut s'agir d'intoxications accidentelles découlant de l'utilisation d'un substitut nicotinique, alors que le patient continue d'absorber de la nicotine sous une autre forme, par exemple en fumant ou suite à l'utilisation de plusieurs substituts nicotiniques simultanément. L'ingestion de ces médicaments est à l'origine d'intoxications accidentelles, notamment chez l'enfant.

Pour sa part, l'intoxication volontaire fait suite à l'utilisation

multiple de timbres transdermiques ou à l'ingestion de ces différents médicaments, dans un but suicidaire.

SIGNES ET SYMPTÔMES DE L'INTOXICATION

Toutes ces circonstances d'intoxication peuvent entraîner une intoxication aiguë par la nicotine.

La symptomatologie découlant de l'absorption de nicotine se manifeste d'abord par une sensation de brûlure dans la bouche et dans la gorge, particulièrement avec la nicotine concentrée, et par des signes généraux non spécifiques : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée parfois, salivation excessive, tachycardie et céphalée. Peuvent survenir, dans les cas sévères, un état de nervosité, confusion, agitation, suivis de léthargie, de tremblements ou de fasciculations ainsi que de convulsions et d'un coma. On pourra même noter la présence d'une flaccidité s'apparentant à la curarisation.

Dans les cas sévères, on peut observer de l'hypertension et de la tachypnée, suivis d'hypotension, de bradycardie et de bradypnée, phase pouvant amener au choc et au décès.

La durée des symptômes, dans les intoxications légères, est d'une à deux heures, alors que lors d'intoxications sévères, les symptômes peuvent persister de 18 à 24 heures (Ellenhorn, 1997; Poisindex®).

STATISTIQUES D'INTOXICATIONS AU QUÉBEC (1988-2002)

Les principales données d'intoxication par les substituts nicotiques, rapportées au Centre anti-poison du Québec, pour la période 1988-2002, sont les suivantes :

- 266 cas ont été rapportés pour cette période, essentiellement par le public : 260 cas (97%), se répartissant ainsi : 159 cas (60%) pour le sexe féminin et 101 cas (38%) pour le sexe masculin.
- Les voies de pénétration sont essentiellement le fait de la voie cutanée : 126 cas (47%) et de la voie orale : 108 cas (41%).
- 91 cas (72%) sont le fait d'intoxications involontaires, 23 cas (9%) d'intoxications volontaires, le reste se répartissant entre effets secondaires et erreurs thérapeutiques.
- La majorité des cas, soit 215 (81%), ont été traités à la maison tandis que 43 cas (16%) ont été référés à l'hôpital.
- 78 cas (29%) n'ont nécessité aucune intervention, alors que des conseils ont été donnés dans 150 cas (56%); seuls 38 cas (14%) ont nécessité un traitement.

CAS RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE

Quelques articles de la littérature illustrent les risques toxicologiques inhérents à l'absorption de substituts nicotiques.

Intoxications par substituts nicotiques sous forme de gomme

Smolinske (1988) rapporte, dans une série de 51 cas d'intoxication par la nicotine, 5 cas survenus chez des enfants ayant absorbé des substituts nicotiques sous forme de gomme. Les enfants étaient âgés de 20 mois à 9 ans. Des effets toxiques sont apparus chez 4 des 5 enfants. Deux ont présenté un état de léthargie alors que deux autres ont présenté un état d'agitation. Seul un enfant, qui avait avalé 4 morceaux de gomme, a présenté des vomissements spontanés. Au bout de 4 heures, tous les enfants étaient redevenus asymptomatiques.

Un autre cas décrit dans la littérature (Mensch, 1984) concerne une femme âgée de 23 ans, fumant habituellement deux paquets de cigarettes par jour. Un matin, après avoir

fumé une cigarette, elle a mâché une gomme pendant au plus une minute, étant donné la réaction (goût, sensation de picotement) présentée. Au cours de la demi-heure suivante, elle a été prise de légères nausées et de tremblements dans les mains. Par la suite, la symptomatologie s'est aggravée et elle a présenté nausées, congestion, sensation de sécheresse de la bouche, palpitations, sensations de picotements et de brûlure sur tout le corps; puis encore sudation abondante, prurit, vomissements et diarrhée, désorientation. Transportée à l'urgence, elle a souffert de violentes et intolérables douleurs abdominales. Après un traitement symptomatique, les symptômes se sont amendés et au bout de plusieurs heures, toute la symptomatologie avait disparu.

Intoxications par substituts nicotiques sous forme de timbres transdermiques

Woolf (1997) rapporte une série de 36 cas d'intoxication répertoriés pendant deux années par 34 centres anti-poisons américains (33 cas) et par des compagnies pharmaceutiques (3 cas), chez des enfants âgés de 7 semaines à 13,5 ans (moyenne d'âge de 3 ans). Dix-huit enfants ont eu un contact cutané avec les timbres transdermiques, la durée de ce contact allant d'une minute jusqu'à 12 heures. Les 16 autres ont seulement mâché ou sucé ces timbres. Deux d'entre eux ont été soupçonnés d'en avoir ingéré un morceau. La plupart des enfants (78%) ont été exposés à des timbres qui avaient déjà été utilisés. Quatorze enfants (39%) ont présenté des symptômes incluant nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, faiblesse, étourdissements ou éruptions cutanées. Tous ont récupéré sans séquelles après décontamination cutanée et traitement de support.

Ryan (1999) rapporte le cas d'un enfant de 11 mois ayant présenté des vomissements et des convulsions. À l'arrivée du personnel ambulancier, l'enfant était léthargique, état qui a duré pendant la première heure d'observation à l'hôpital. Lors du changement de couche de l'enfant, il est apparu que l'enfant avait, collé à la peau, un timbre de nicotine. Une fois le timbre enlevé, l'état léthargique a commencé à s'estomper et tous les symptômes ont disparu au bout de 4 heures.

FACTEURS DONT IL FAUT TENIR COMPTE DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE

- Formulation sous laquelle se présente la nicotine : sous forme de gomme ou de liquide, la survenue des symptômes peut être plus rapide que lors d'ingestion de tabac, soit de 15 à 30 minutes après ingestion, au lieu de 30 à

90 minutes pour la nicotine se présentant sous d'autres formes (Poisindex ®).

- Âge : les symptômes peuvent apparaître rapidement chez les enfants qui sont particulièrement susceptibles à la toxicité de la nicotine.
- Mécanisme d'absorption : il faut savoir qu'une fois les timbres nicotiques enlevés, la nicotine continue à diffuser à partir du site d'application; en conséquence il faut penser à garder les patients en observation assez longtemps pour prévenir toute détérioration de l'état général.
- Quantité absorbée : La nicotine est reconnue comme une substance très toxique, pouvant entraîner des symptômes (nausées) à partir de l'ingestion de 2 mg à 5 mg, ou moins (1 mg) chez un petit enfant. La dose létale orale chez l'adulte est habituellement estimée à 40mg à 60 mg (Ellenhorn, 1997; Poisindex ®).

TRAITEMENT

Le traitement de l'intoxication par les substituts nicotiques est en général symptomatique. Le traitement éliminateur est fonction de la voie de pénétration et de la quantité absorbée.

Lors d'une intoxication par voie orale, s'il y a eu simplement contact avec un substitut nicotinique, le traitement à domicile se limite à rincer la bouche pour diminuer l'absorption, puis à diluer avec de l'eau. Il n'est pas recommandé d'utiliser des préparations antiacides, dont l'alcalinité favorise l'absorption de la nicotine.

Si les vomissements surviennent habituellement spontanément dans le cas d'ingestion de produits du tabac, ils semblent survenir moins fréquemment dans le cas d'absorption de nicotine sous forme de timbres ou de gommes. Un traitement éliminateur (par lavage gastrique plutôt que par des vomissements provoqués, contre-indiqués à cause de la survenue possible de convulsions) est rarement indiqué. En cas d'ingestion massive récente, il est recommandé d'administrer du charbon activé.

En présence de convulsions, d'hypotension ou d'atteinte cardiovasculaire, il faut assurer un traitement symptomatique.

Dans le cas d'une intoxication par voie cutanée, il est suggéré d'enlever les timbres appliqués sur la peau et d'effectuer un lavage minutieux et prolongé de la peau. Il n'est pas recom-

mandé d'utiliser de savon, qui pourrait entraîner une absorption plus importante de nicotine.

En cas de contact oculaire direct ou indirect (mains souillées), laver abondamment avec de l'eau tiède, pendant au moins 15 minutes. Devant une irritation ou une symptomatologie persistante, faire évaluer par un médecin.

DOSAGES BIOLOGIQUES

Dans plusieurs cas publiés (Wolf 96), il semble y avoir peu de corrélation entre les niveaux biologiques retrouvés (nicotine, cotinine) et la symptomatologie, ceci étant probablement dû aux délais entre l'intoxication et le prélèvement, du moins dans cette série de cas. Cependant, le dosage de la nicotine et de ses métabolites peut être utile pour évaluer l'élimination de la nicotine absorbée.

MESURES DE PRÉVENTION

Il faut considérer les substituts nicotiques comme des médicaments à risque potentiel tant pour l'utilisateur que pour son entourage, qui inclut notamment les enfants et les animaux. À cet effet, il est important de se conformer aux recommandations des fabricants pour l'entreposage sécuritaire des substituts nicotiques et pour se départir des substituts nicotiques utilisés.

Jean-Louis Benedetti
Direction de la toxicologie humaine/INSPQ
Collaboration : Lyse Lefebvre, pour les statistiques d'empoisonnement.

BIBLIOGRAPHIE

Editorial Staff: Nicotine (Management/Treatment Protocol). In: Toll LL & Hurlbut KM (Eds): POISINDEX ® System. MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 03-2004).

Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberg J. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. Williams & Wilkins, Baltimore. Second Edition, 1997.

Mensch AR, 1984. Nicotine overdose after a single piece of nicotine gum. Chest 86(5) : 801-802.

Bulletin d'Information Toxicologique

Ryan ML, Arnold TC, Martinez M, Dick, RM, 1999. Seizure following inadvertent application of a nicotine patch. J Tox Clin Tox 37(5) 654.

Smolinske SC, Spoerke DG, Spiller SK, Wruk, KM, Kulig K, Rumack BH, 1988 Cigarette and nicotine chewing gum toxicity in children. Human Toxicol 7(1): 27-31.

Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T, 1996. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. Clin Toxicol 34(6): 691-698.

Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T, 1997. Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches. Pediatrics 99(5):e4 :1-5. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/5/e4>

Bulletin d'Information Toxicologique

Le Bulletin d'Information Toxicologique est publié conjointement par la Direction de toxicologie humaine de l'Institut national de santé publique et par le Centre Anti-Poison du Québec. La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de la Direction de la toxicologie humaine/INSPQ ou du Centre Anti-Poison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur Internet à :

http: //www.inspq.qc.c.a/bulletin/Information toxicologique

RÉDACTRICE EN CHEF :Lyse Lefebvre, pharmacienne; *téléphone* : (418) 650-5115, poste 4645;
télécopieur : (418) 654-2148;
courriel : lyse.lefebvre@inspq.qc.ca

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES :Michèle Crépin, tech. bur.; *courriel* : michele.crepin@dsp.qc.ca

POUR TOUTE CORRESPONDANCE , LES COORDONNÉES SONT LES SUIVANTES :

Bulletin d'Information Toxicologique,
Direction de la toxicologie humaine/INSPQ
945, avenue Wolfe
Sainte-Foy (Québec) G1V 5B3

téléphone : (418) 654-2254
télécopieur : (418) 654-2148
courriel : ctq@inspq.qc.ca;
site Web : www.inspq.qc.ca/ctq