

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

Bulletin d'Information Toxicologique

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

TOXICOLOGIE CLINIQUE

LES DANGERS DES SYSTÈMES THÉRAPEUTIQUES TRANSDERMIQUES

QU'EST-CE QU'UN SYSTÈME THÉRAPEU- TIQUE TRANSDERMIQUE?

En janvier dernier, le décès d'un adolescent à la suite d'une intoxication par un timbre transdermique de fentanyl a mis en évidence le potentiel toxique de certains de ces dispositifs. Ce décès s'ajoute à une longue liste d'incidents rapportés dans la littérature médicale. En effet, de nombreux cas d'intoxications graves ou mortelles ont été rapportées après l'utilisation de certains de ces dispositifs d'administration transdermique de médicaments connus sous le terme « timbres cutanés » ou encore plus communément appelés « patches ».

L'administration de médicaments par voie transdermique est une solution de rechange aux traitements conventionnels par voie orale ou parentérale. De plus en plus de médicaments sont maintenant disponibles sous forme de timbres cutanés, les plus courants étant les hormones de remplacement, les contraceptifs, le fentanyl, la nitroglycérine, la clonidine, et la nicotine.

Cette forme pharmaceutique présente cependant des particularités qui en font une source d'intoxications aiguës potentiellement

mortelles en cas de mauvaise utilisation ou d'abus.

Les systèmes thérapeutiques transdermiques (TTS – Therapeutic Transdermic System) sont des systèmes adhésifs de surface déterminée qui délivrent un médicament donné à la surface de la peau à un taux contrôlé. Bien que chaque système soit conçu en fonction de la pharmacocinétique du médicament à libérer, leur structure de base est généralement similaire¹.

Pour qu'un médicament puisse être administré par voie transcutanée, il doit être de faible poids moléculaire, suffisamment lipophile pour traverser la peau mais aussi assez hydrophile pour migrer de la matrice qui le contient.

Ces systèmes sont constitués d'une couche externe imperméable, d'un réservoir contenant le principe actif, quelquefois associé à une substance favorisant la pénétration, d'une membrane contrôlant la libération du médicament et d'un adhésif¹. Il existe plusieurs types de systèmes transdermiques selon l'emplacement de l'élément de contrôle. Le type réservoir est constitué d'une solution ou d'une suspension de prin-

TABLE DES MATIÈRES

TOXICOLOGIE CLINIQUE	
Les dangers des systèmes thérapeutiques transdermiques	1
TOXICOLOGIE CLINIQUE	
Le charbon activé revisité	7

cipe actif dans un véhicule liquide. Ce type de timbre transdermique constitue un véritable système à libération contrôlée.

Le type matriciel est formé d'un polymère dans lequel est dissous le principe actif associé à un excipient liquide. Ce type de timbre est un système à libération modifiée, et c'est la peau qui est le facteur limitant la pénétration et l'absorption du principe actif².

Il faut se rappeler que les recommandations d'un fabricant concernant un système transdermique donné ne peuvent être appliquées à d'autres timbres cutanés. Ainsi, le système transdermique de type réservoir dans lequel le principe actif est liquide ou dissous ne doit pas être coupé, puisque qu'une coupure du timbre, en endommageant la membrane de contrôle, permettrait au médicament de couler hors du réservoir. Par contre, un timbre de type matriciel peut être coupé puisque le principe actif qu'il contient est sous forme solide et est dispersé de manière homogène².

Peu importe que le système transdermique soit de type réservoir ou matriciel, afin de délivrer une dose thérapeutique continue pendant plusieurs heures ou jours, il doit contenir des doses de médicaments beaucoup plus élevées que la dose totale qui sera absorbée par la peau. Il en résulte qu'un timbre cutané usagé peut contenir une dose importante, voire toxique, du principe actif (Tableau 1).

LE CAS DU FENTANYL

Le fentanyl est un opioïde synthétique puissant utilisé comme adjuvant en anesthésie générale et en analgésie dans le traitement des douleurs chroniques sévères. On estime sa puissance à 100 fois celle de la morphine et à

750 fois celle de la mépéridine³. Ce médicament peut être absorbé par plusieurs voies, incluant la voie orale, l'inhalation par nébulisation ou fumée, l'injection i.v. ou i.m. et l'absorption transdermique.

Les timbres cutanés de fentanyl ont été à l'origine de nombreux cas d'intoxications rapportés dans la littérature médicale. Ces timbres sont l'objet de nombreux cas d'abus ayant entraîné des intoxications tant accidentelles qu'intentionnelles.

Kuhlman *et al.* rapportent 23 cas de décès par fentanyl dont 19 ont été attribués à l'utilisation inappropriée ou à l'abus de timbres cutanés⁴. On a rapporté des cas où le fentanyl a été extrait de la matrice et injecté par voie intraveineuse⁵⁻⁸, inhalé^{9, 10} ou ingéré^{9, 11, 12}. Barrueto *et al.* rapportent le cas d'une jeune femme trouvée inconsciente après avoir infusé un timbre de fentanyl dans une tasse d'eau chaude et ingéré l'eau adultérée¹³.

Plusieurs intoxications accidentelles sont aussi survenues lors de l'usage thérapeutique de systèmes transdermiques de fentanyl. En octobre 2004, Santé Canada rapportait, dans le Bulletin canadien des effets indésirables, le cas de deux adolescents décédés après utilisation thérapeutique du fentanyl transdermique, rappelant aux cliniciens que ce médicament « ne convient ni dans le traitement de la douleur aiguë ni chez les patients n'ayant pas de tolérance acquise aux narcotiques »¹⁴.

Des cas d'intoxications graves ont aussi été rapportés en lien avec l'utilisation de coussins ou couvertures chauffantes à proximité du site d'application d'un timbre cutané de fentanyl^{15, 16}. Newshan rapporte le cas d'un patient victime d'une intoxication au fentanyl reliée à

l'usage thérapeutique du médicament. Chez ce patient, la température corporelle s'était élevée après une activité physique intense à une température ambiante élevée, entraînant une élévation de la température cutanée et une augmentation de l'absorption du fentanyl. L'hyperthermie cutanée peut augmenter le flot sanguin et accélérer l'absorption du médicament. Selon un modèle pharmacocinétique, le fabricant estime que les concentrations sanguines de fentanyl peuvent être augmentées jusqu'à 30 % à une température corporelle de 40°C¹⁷.

Une femme de 83 ans est aussi décédée consécutivement à l'application concomitante de 3 timbres cutanés de Duragesic® pour le contrôle de douleurs dues à un cancer en phase terminale¹⁸. Même si on n'a pu établir s'il s'agissait d'une intoxication accidentelle, d'une erreur thérapeutique ou d'un suicide, cet événement illustre bien la nécessité de vérifier qu'aucun système transdermique n'a été oublié ou laissé sur la peau avant d'en appliquer un nouveau.

Enfin, on a rapporté le cas d'une personne devenue dépendante en raison de la manipulation quotidienne de timbres transdermiques de fentanyl et qui a présenté des symptômes de sevrage après l'arrêt de la médication de la personne dont elle prenait soin. Il semble que, dans ce cas, l'absorption transcutanée palmaire ait été favorisée par l'utilisation préalable de stéroïdes pour traiter une irritation cutanée¹⁹. L'emploi de gants aurait pu prévenir cet incident.

La dépression respiratoire consécutive à l'administration de narcotiques peut survenir à des doses avoisinant les doses thérapeutiques. On ne peut établir de dose toxique puisque celle-ci varie d'un individu à l'autre. Les personnes ne présentant pas de tolérance

Bulletin d'Information Toxicologique

Tableau 1. CARACTÉRISTIQUES DES SYSTÈMES THÉRAPEUTIQUES TRANSDERMIQUES

MÉDICAMENT	NOM COMMERCIAL	Type	Quantité de médicament délivré	Quantité totale de médicament	Médicament résiduel
Clonidine*	Catapres TTS 1	Réservoir	0,1 mg/jour x 7 jours	2,5 mg	1,8mg
	Catapres TTS 2	Réservoir	0,2 mg/jour x 7 jours	5,0 mg	3,6 mg
	Catapres TTS 3	Réservoir	0,3 mg/jour x 7 jours	7,5 mg	5,4 mg
Estradiol-17 β	Climara 50	Matriciel	0,05 mg/jr x 7 jours	3,8 mg	3,45 mg
	Climara 100	Matriciel	0,1 mg/jr x 7 jours	7,6 mg	6,9 mg
	Estraderm 25	Réservoir	25 μ g/jr x 7 jours	2 mg	1,825 mg
	Estraderm 50	Réservoir	50 μ g/jr x 7 jours	4 mg	3,65 mg
	Estraderm 100	Réservoir	100 μ g/jr x 7 jours	8 mg	7,3 mg
	Estradot 25	Matriciel	25 μ g/jr x 7 jours	0,39 mg	0,215 mg
	Estradot 37,5	Matriciel	37,5 μ g/jr x 7 jours	0,585 mg	0,322 mg
	Estradot 50	Matriciel	50 μ g/jr x 7 jours	0,78 mg	0,43 mg
	Estradot 100	Matriciel	100 μ g/jr x 7 jours	1,56 mg	0,86 mg
	Estradiol-17 β + noréthindrone	Estracomb	Réservoir	50 μ g/jr x 7 jours et 250 μ g/jr	4 mg + 10 mg
Norelgestromine + éthinyloestradiol	Evra	Matriciel	150 μ g/jr x 7 jours et 20 μ g/jr x 7jrs	6 mg + 0,75 mg	4,95 mg + 0,61 mg
Fentanyl	Duragesic 25	Réservoir	25 μ g/h x 3 jours	2,5 mg	0,7 mg
	Duragesic 50	Réservoir	50 μ g/h x 3 jours	5 mg	1,4 mg
	Duragesic 75	Réservoir	75 μ g/h x 3 jours	7,5 mg	2,1 mg
	Duragesic 100	Réservoir	100 μ g/h x 3 jours	10 mg	2,8 mg
Nicotine	Habitrol 21	Matriciel	21 mg/jr x 24h	52,5 mg	31,5 mg
	Habitrol 14	Matriciel	14 mg/jr x 24 h	35 mg	21 mg
	Habitrol 7	Matriciel	7 mg/jr x 24 h	17,5 mg	10,5 mg
	Nicoderm 21	Matriciel	21 mg/jr x 24h	114 mg	93 mg
	Nicoderm 14	Matriciel	14 mg/jr x 24 h	78 mg	64 mg
	Nicoderm 7	Matriciel	7 mg/jr x 24 h	26 mg	19 mg
	Nitroglycérine	Nitro-Dur 0,2	Matriciel	0,2 mg/h x 12-14h	40 mg
Nitro-Dur 0,4		Matriciel	0,4 mg/h x 12-14h	80 mg	74,4 mg
Nitro-Dur 0,6		Matriciel	0,6 mg/h x 12-14h	120mg	111,6 mg
Nitro-Dur 0,8		Matriciel	0,8 mg/h x 12-14h	160mg	148,8 mg
Transderm-Nitro 0,2		Réservoir	0,2 mg/h x 12-14h	25 mg	22,2 mg
Transderm-Nitro 0,4		Réservoir	0,4 mg/h x 12-14h	50 mg	44,4 mg
Transderm-Nitro 0,6	Réservoir	0,6 mg/h x 12-14h	75 mg	66,6 mg	
Scopolamine	Transderm-V	Réservoir	1 mg/jr x 3 jours	1,5 mg	0,5 mg
Testostérone	Androderm 12,2	Réservoir	2,5 mg/jr x 24 h	12,2 mg	9,7 mg
	Androderm 24,3	Réservoir	5 mg/ jr x 24 h	24,3 mg	19,3 mg

* Non disponible au Canada

acquise sont particulièrement sensibles et peuvent présenter des symptômes toxiques même aux doses thérapeutiques de fentanyl.

Le système thérapeutique transdermique Duragesic® délivre une quantité horaire constante de 25, 50, 75 ou 100 µg de fentanyl pendant 72 heures, selon la concentration du timbre choisi. Afin de créer un gradient de concentration suffisant pour libérer cette dose de médicament, le réservoir du système transdermique doit contenir une dose de fentanyl beaucoup plus élevée que celle qui sera absorbée par le patient. Par exemple, le timbre de Duragesic® 25, qui permet l'absorption de 25 µg/h de fentanyl, soit un total de 1800 µg pour 72 heures, contient une dose totale de 2500 µg alors qu'un timbre de Duragesic® 100, libérant 100 mg/h, contient 10 000 µg. On peut donc estimer, respectivement, à 700 µg et 2 800 µg les quantités résiduelles de fentanyl dans un timbre utilisé pendant 3 jours. Ces doses sont plus que suffisantes pour causer une dépression respiratoire grave et le décès du patient si des manœuvres de réanimation ne sont pas entreprises rapidement.

Enfin, il faut savoir que l'absorption du fentanyl dans la circulation générale, à partir du dépôt cutané, peut se poursuivre pendant plusieurs heures après le retrait du timbre de la peau du patient²⁰. Les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement de 50% en 17 heures (13 à 22 heures) après l'enlèvement du système transdermique²¹.

LES SYSTÈMES TRANSDERMIQUES ANTI-TABAGIQUES DE NICOTINE

Les timbres cutanés contenant de la nicotine sont de plus en plus répandus pour assister les fumeurs lors de l'arrêt du tabagisme. Ces préparations sont conçues pour délivrer une dose totale

de 7 à 21 mg / 24 heures, le timbre devant être changé tous les jours. Cependant, afin de libérer la dose requise de nicotine, chaque système transdermique contient une dose totale pouvant aller jusqu'à 114 mg de nicotine²¹. Un timbre usagé peut contenir de 27 à 74 % de la dose initiale, soit jusqu'à 83 mg de nicotine, ce qui représente le contenu en nicotine de 4 à 7 cigarettes²².

Woolf *et al.* rapportent 33 cas d'intoxications après que des enfants aient mâché, sucé ou avalé une partie d'un timbre de nicotine ou été exposés par voie cutanée pendant un laps de temps variant de 1 minute à 12 heures. Il pouvait s'agir de timbres neufs ou usagés. Dans la plupart des cas, l'enfant avait trouvé le timbre cutané dans une poubelle ou avait ouvert un emballage neuf. Cependant, les auteurs rapportent deux cas où le timbre s'est détaché de la peau du parent, alors qu'il dormait dans le même lit que son enfant, pour ensuite se coller accidentellement sur la peau de ce dernier. Dans un autre cas, l'enfant a confondu un timbre de nicotine avec un pansement de premiers soins (BandAid®). Même si plusieurs expositions accidentelles de courte durée n'ont donné lieu qu'à peu ou pas de symptômes, les enfants exposés par voie cutanée durant des périodes prolongées ont présenté plus de symptômes que ceux qui n'avaient que brièvement mâché ou sucé un timbre de nicotine. La plupart de ces intoxications accidentelles n'ont entraîné que des symptômes digestifs (nausées, vomissements), mais quelques enfants exposés par voie cutanée pendant des périodes de plus de 60 minutes ont présenté des symptômes d'intoxication nicotinique²².

Plusieurs cas d'intoxications volontaires par exposition cutanée à plusieurs timbres de nicotine (2 à 20) simultanément ont été rapportés. Bien qu'aucun de ces

cas ne se soit avéré fatal, tous les patients ont présenté des symptômes d'intoxication, incluant étourdissements, somnolence, coma, convulsions, hypotension ou hypertension, arythmies cardiaques et insuffisance respiratoire²³.

Kemp *et al.* rapportent le cas d'une femme de 31 ans décédée consécutivement à l'application cutanée de 18 timbres de nicotine²⁴.

LA NITROGLYCÉRINE TRANSDERMIQUE

Bien qu'aucun cas d'intoxication consécutive à l'application cutanée ou à l'ingestion de timbres cutanés de nitroglycérine n'ait été rapporté dans la littérature médicale, ces médicaments peuvent entraîner des intoxications s'ils sont ingérés.

Les systèmes thérapeutiques transdermiques Nitro-Dur® ou Transderm-Nitro® délivrent entre 0,2 et 0,8 mg / h pendant 12 à 14 heures et doivent être remplacés quotidiennement. Le Transderm-Nitro®, un système transdermique de type réservoir, contient de 25 à 75 mg de nitroglycérine tandis que le Nitro-Dur®, de type matriciel, en contient de 40 à 160 mg²¹. La dose résiduelle de nitroglycérine contenue dans un timbre usagé peut aller jusqu'à 148 mg, soit l'équivalent de 246 comprimés de nitroglycérine 0,6mg.

La biodisponibilité par voie orale de la nitroglycérine étant faible, des symptômes d'intoxication ne surviennent généralement que s'il y a absorption significative au niveau de la cavité orale. Lors d'une étude sur des volontaires sains, on a observé de l'hypotension et de la bradycardie à des doses sublinguales de 4,8 mg²⁵.

Un enfant qui mâcherait ou sucerait un timbre de nitroglycérine pendant une période prolongée pourrait en absorber une quantité suffisante via la muqueuse orale pour présenter des symptômes d'intoxication.

LES HORMONES DE REMPLACEMENT ET CONTRACEPTIFS TRANSDERMQUES

Plusieurs préparations contenant des androgènes (Androderm®), des estrogènes (Estraderm®, Climara®), des associations oestrogènes - progestatifs (Evra®) sont actuellement disponibles pour le remplacement de la testostérone, celui des oestrogènes lors de la ménopause ou encore pour la contraception.

Même si ces systèmes thérapeutiques transdermiques contiennent des doses totales et résiduelles d'hormones importantes, le potentiel d'intoxication aiguë grave par ces préparations est faible.

En effet, les estrogènes et les progestatifs en surdosage aigu sont peu toxiques et ne causent généralement pas de symptômes autres que des nausées et vomissements.

LE DISQUE DE SCOPOLAMINE

La scopolamine transcutanée est utilisée pour la prévention du mal des transports. Chaque disque adhésif Transderm-V® contient 1,5 mg de scopolamine et est programmé pour libérer 1 mg de principe actif sur une période de 3 jours.

Les principaux symptômes de l'intoxication par la scopolamine sont similaires à ceux de l'atropine et comprennent agitation, désorientation, confusion, sécheresse de la bouche, peau rouge et sèche, mydriase, tachycardie, hypotension

ou hypertension, rétention urinaire et iléus. À doses plus élevées, délire, hallucinations, arythmies, coma et convulsions ont été observés²⁶.

La dose létale de scopolamine chez l'enfant est aussi faible que 10 mg²⁷. Bien que l'intoxication soit rarement mortelle, on a rapporté le cas d'un enfant de 6 ans, confus, désorienté et présentant une vision brouillée 12 heures après l'application d'un disque transdermique de scopolamine²⁸.

LA CLONIDINE TRANSDERMIQUE

Le système thérapeutique transdermique de clonidine (Catapres TTS®) est déjà disponible aux Etats-Unis et pourrait bien le devenir prochainement au Canada.

Ce timbre cutané délivre 0,1 à 0,3 mg/jour de clonidine pendant 7 jours. Pour ce faire, un système transdermique neuf contient de 2,5 à 7,5 mg de clonidine, tandis qu'un timbre usagé peut en contenir jusqu'à 5,4 mg.

Les enfants sont particulièrement sensibles aux effets de la clonidine. Des symptômes significatifs d'intoxication ont été rapportés après l'ingestion de doses aussi faibles que 0,2 mg ingérées par de jeunes enfants^{29, 30}. Dans une série de 11 cas d'intoxication pédiatrique rapportés par Fiser *et al.*, les symptômes de l'ingestion de clonidine étaient généralement légers lorsque la dose ingérée était inférieure à 0,01 mg/kg, tandis que de la bradycardie et de l'hypotension survenaient à des doses supérieures à 0,01 mg/kg. L'apnée et la dépression respiratoire ont été observées à des doses excédant 0,02 mg/kg. Les auteurs ne rapportent aucun décès³⁰.

Spiller *et al.* rapportent 90 cas d'intoxication à la clonidine chez des enfants de

moins de 12 ans. La majorité des enfants intoxiqués (61) avaient ingéré moins de 0,3 mg de clonidine et aucun de ces enfants n'a présenté de coma, dépression respiratoire ou d'hypotension. La plus petite dose ingérée ayant entraîné le coma ou la dépression respiratoire était de 0,3 mg (0,015 mg/kg)³¹.

Le potentiel toxique des systèmes transdermiques Catapres TTS®, qu'ils soient neufs ou usagés, est non négligeable. Ces timbres contiennent en effet des quantités de clonidine beaucoup plus élevées que les doses toxiques et peuvent entraîner des symptômes d'intoxication même chez l'adulte, s'ils sont ingérés ou utilisés de façon inappropriée.

CONCLUSION

L'usage des systèmes thérapeutiques transdermiques se répand rapidement. De plus en plus de médicaments sont disponibles sous cette forme.

Cet article met en évidence les dangers inhérents à ce type de préparation pharmaceutique, particulièrement en ce qui a trait à l'usage concomitant de plusieurs timbres, à l'ingestion accidentelle ou intentionnelle du contenu du réservoir ou de la matrice d'un timbre cutané ou à l'absorption cutanée du médicament lors de la manipulation d'un timbre neuf ou usagé.

La prudence s'impose. Il importe de respecter les recommandations du fabricant quant aux précautions relatives à la prescription du médicament, à la manipulation du timbre lors de l'application ou au moment de s'en débarrasser.

Quelques précautions :

- Conserver tout timbre neuf dans son emballage original, hors de la portée et de la vue des enfants

- Ne pas appliquer sur une peau lésée ou irritée
- Ne pas couper un timbre de type réservoir
- Pour se débarrasser d'un timbre usagé, le plier de façon à ce que le côté adhésif adhère à lui-même et le jeter immédiatement dans un endroit hors de la portée des enfants. Pour le fentanyl, on recommande de le jeter dans les toilettes afin de diminuer les risques d'abus.

La prévention des intoxications par les timbres transdermiques passe par l'éducation des utilisateurs. Il faut s'assurer que les patients et / ou les personnes qui en ont la charge soient bien informés des risques reliés à l'utilisation incorrecte de ces médicaments et qu'ils connaissent la façon appropriée de les utiliser et d'en disposer.

Enfin, il ne faut jamais sous-estimer le potentiel toxique des systèmes thérapeutiques transdermiques, particulièrement ceux qui contiennent du fentanyl et de la clonidine, quelle que soit la voie d'intoxication. Un diagnostic et un traitement précoce pourront prévenir une issue fatale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions. Incidence and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Nov-Dec;1(6):361-8. Review.
2. Anonyme. Systèmes transdermiques (ou patches) Structure – Utilisation - Aspects pratiques. CAPP-Info, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, No 18 Avril 2002. Sur Internet : <http://www.pharmacie-chagen.com/Patches.pdf> (Consulté le 29 avril 2005)
3. Matejczyk RJ. Fentanyl related overdose. *J Anal Toxicol*. 1988 Jul-Aug;12(4):236-8.
4. Kuhlman JJ Jr, McCaulley R, Valouch TJ, Behonick GS. Fentanyl use, misuse, and abuse: a summary of 23 postmortem cases. *J Anal Toxicol*. 2003 Oct;27(7):499-504.
5. Chaturvedi AK, Rao NG, Baird JR. A death due to self-administered fentanyl. *J Anal Toxicol*. 1990 Nov-Dec;14(6):385-7
6. Reeves MD, Ginifer CJ. Fatal intravenous misuse of transdermal fentanyl. *Med J Aust*. 2002 Nov 18;177(10):552-3. Erratum in: *Med J Aust*. 2003 May 19;178(10):526.
7. Lilleng PK, Mehlum LI, Bachs L, Morild I. Deaths after intravenous misuse of transdermal fentanyl. *J Forensic Sci*. 2004 Nov;49(6):1364-6.
8. Tharp AM, Winecker RE, Winston DC. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches. *Am J Forensic Med Pathol*. 2004 Jun;25(2):178-81.
9. Marquardt KA, Tharratt RS. Inhalation abuse of fentanyl patch. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32(1):75-8.
10. Pizon AF, Brooks DE. Fentanyl patch abuse: naloxone complications and extracorporeal membrane oxygenation rescue. *Vet Hum Toxicol*. 2004 Oct;46(5):256-7.
11. Kramer C, Tawney M. A fatal overdose of transdermally administered fentanyl. *J Am Osteopath Assoc*. 1998 Jul;98(7):385-6.
12. Purucker M, Swann W. Potential for Duragesic patch abuse. *Ann Emerg Med*. 2000 Mar;35(3):314
13. Barrueto F Jr, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. The fentanyl tea bag. *Vet Hum Toxicol*. 2004 Feb;46(1):30-1.
14. Raymond B. Fentanyl transdermique (Duragesic) arrêt respiratoire chez les adolescents. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2004 Oct ; 14(4) :1-2.
15. Frolich MA, Giannotti A, Modell JH. Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anesth Analg*. 2001 Sep;93(3):647-8. Erratum in: *Anesth Analg* 2002 May;94(5):1172. Frolich M [corrected to Frolich MA].
16. Rose PG, Macfee MS, Boswell MV. Fentanyl transdermal system overdose secondary to cutaneous hyperthermia. *Anesth Analg*. 1993 Aug;77(2):390-1.
17. Newshan G. Heat-related toxicity with the fentanyl transdermal patch. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Nov;16(5):277-8.
18. Edinboro LE, Poklis A, Trautman D, Lowry S, Backer R, Harvey CM. Fatal fentanyl intoxication following excessive transdermal application. *J Forensic Sci*. 1997 Jul;42(4):741-3.
19. Gardner-Nix J. Caregiver toxicity from transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Jun;21(6):447-8.
20. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jan;38(1):59-89. Review

21. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS) 2004. 39e éd., Ottawa, 2 627pp.
22. Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T. Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches. *Pediatrics*. 1997 May;99(5):E4.
23. Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(6):691-8.
24. Kemp PM, Sneed GS, George CE, Distefano RF. Postmortem distribution of nicotine and cotinine from a case involving the simultaneous administration of multiple nicotine transdermal systems. *J Anal Toxicol*. 1997 Jul-Aug;21(4):310-3.
25. Paris PM, Kaplan RM, Stewart RD, Weiss LD. Methemoglobin levels following sublingual nitroglycerin in human volunteers. *Ann Emerg Med*. 1986 Feb;15(2):171-3.
26. Olson KR (ed), *Poisoning & drug overdose*, 4th ed, Lange Medical Books/McGraw-Hill, Toronto, 2004, 718p.
27. Thakkar MK, Lasser RP. Scopolamine intoxication from nonprescription sleeping pill. *N Y State J Med*. 1972 Mar 15;72(6):725-6.
28. Sennhauser FH, Schwarz HP. Toxic psychosis from transdermal scopolamine in a child. *Lancet*. 1986 Nov 1;2(8514):1033.
29. Olsson JM, Pruitt AW. Management of clonidine ingestion in children. *J Pediatr*. 1983 Oct;103(4):646-50.
30. Fiser DH, Moss MM, Walker W. Critical care for clonidine poisoning in toddlers. *Crit Care Med*. 1990 Oct;18(10):1124-8.
31. Spiller HA, Klein-Schwartz W, Colvin JM, Villalobos D, Johnson PB, Anderson DL. Toxic clonidine ingestion in children. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):263-6.

Lyse Lefebvre
Pharmacienne
Institut national de santé publique du Québec

TOXICOLOGIE CLINIQUE

LE CHARBON ACTIVÉ REVISITÉ

Bien que le charbon soit utilisé depuis des siècles à des fins médicinales, c'est dans les années 40 que des études ont clairement démontré sa capacité adsorbante à large spectre^{1,2}. Son rôle précis dans le traitement des patients intoxiqués a été réévalué au cours des dernières années^{2,3}. L'utilisation appropriée du charbon activé doit être déterminée à partir de l'analyse des risques et des bénéfices liés à son utilisation.

Le charbon activé est utilisé en toxicologie clinique pour prévenir l'absorption systémique de produits toxiques dans le tractus gastro-intestinal et pour aug-

menter l'élimination d'agents toxiques déjà absorbés.

PRÉVENTION DE L'ABSORPTION

Afin que le charbon activé puisse prévenir l'absorption systémique de produits toxiques, ces substances doivent être adsorbées par le charbon activé et être encore présentes dans le tractus gastro-intestinal au moment de son administration.

Le charbon activé est une poudre noire fabriquée par la pyrolyse du bois ou d'autre matière carbonée qui est en-

suite oxydée à haute température en utilisant de la vapeur ou du dioxyde de carbone pour augmenter sa capacité d'adsorption par la formation d'un treillis interne de pores à surface d'adsorption de 1000 à 2000 m²/g⁴.

Une quantité importante d'études d'adsorption *in vitro*, d'études de mortalité *in vivo*, d'études sur des volontaires ainsi que d'études comparatives sur des patients intoxiqués ont démontré la capacité du charbon activé à adsorber de nombreux composés toxiques et à diminuer leur absorption systémique^{2,3}. Toutefois, les études contrôlées dé-

montrant clairement les bénéfices cliniques de l'administration de charbon activé à des patients intoxiqués demeurent rares ⁷⁻⁹.

Des doses orales uniques de charbon activé diminuent l'absorption de la plupart des médicaments (ex. acétaminophène, anti-arythmiques, anti-convulsivants, aspirine, antidépresseurs cycliques, digitale, théophylline) et des matériaux organiques et inorganiques ^{3, 10-12}. L'éthanol, les acides et alcalins forts, le fer et le lithium sont des exceptions notables à cette règle ¹³⁻¹⁵.

Plusieurs substances (cyanure, chlorure mercurique) considérées comme étant mal adsorbées par le charbon activé peuvent quand même bénéficier de son administration ^{1,16}. En effet, selon des études *in vitro*, le cyanure est considéré comme étant mal adsorbé par le charbon activé (1 g de charbon lie seulement 35 mg de cyanure) ¹⁶. Toutefois, si le même ratio était obtenu chez un patient, l'administration de 60 g de charbon activé pourrait adsorber 2,1 g de cyanure de potassium, une quantité bien au-delà de la dose létale attendue. Cette hypothèse a été confirmée par Lambert *et al.* qui ont démontré que l'administration de charbon activé réduisait effectivement le taux de mortalité chez les rats exposés à une dose létale de cyanure de potassium ¹⁷.

Plusieurs autres facteurs influenceront l'efficacité du charbon activé : le délai entre l'ingestion du produit toxique et l'administration du charbon activé, les propriétés physiques et pharmacologiques des substances ingérées, le volume et le pH des liquides gastriques et intestinaux, la présence d'aliments ou d'autres substances dans le tractus gastro-intestinal et le phénomène de désorption ¹⁸⁻²¹.

L'efficacité du charbon activé est inversement proportionnelle au temps écoulé depuis l'ingestion des substances toxiques ^{9, 22}. Le passage rapide d'un médicament dans l'intestin et une forte liposolubilité accélèrent l'absorption, alors que des formes pharmaceutiques à libération prolongée, des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques et des médicaments ingérés en même temps que des aliments sont absorbés plus lentement ¹⁸. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal diminue la capacité d'adsorption du charbon activé ^{21,23}. Le phénomène de désorption qui peut survenir, par exemple, avec un acide faible, lorsque le complexe charbon activé / acide faible passe du milieu acide de l'estomac à travers le milieu basique de l'intestin, peut mener à l'absorption systémique sur plusieurs jours de quantités plus importantes de ce produit ²⁴. Toutefois, ce phénomène atteint rarement des niveaux suffisants pour être significatif en clinique.

L'utilisation du charbon activé est sécuritaire. Vomissements, constipation et diarrhée sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés suivant son administration ^{2, 3, 16, 25}. Des effets indésirables sérieux sont rares. Ces effets comprennent les complications potentiellement létales qui peuvent résulter de l'aspiration du charbon activé seul ou avec le contenu de l'estomac ²⁶⁻³¹, et la péritonite due à l'écoulement de charbon activé dans le péritoine en raison d'une perforation gastro-intestinale causée par un lavage gastrique ³². Des cas d'obstruction intestinale ou de pseudo obstruction peuvent avoir lieu après l'administration de doses répétées de charbon activé en présence de déshydratation ou d'adhérences intestinales préexistantes ³³⁻³⁷. Des déséquilibres électrolytiques (hypernatrémie, hypermagnésémie) ont été signalées en lien

avec l'administration de doses répétées de charbon activé ²⁶. Les contre-indications à l'utilisation du charbon activé sont : des voies aériennes non protégées, la présence d'une obstruction intestinale, un tractus gastro-intestinal non intact au niveau anatomique et l'absence de péristaltisme.

L'administration répétée de doses de charbon activé a été recommandée dans les situations suivantes :

- lorsque la quantité de toxique ingérée est trop massive pour être effectivement adsorbée par une seule dose de charbon,
- lorsque la réabsorption de produits actifs peut survenir (circulation entéro-hépatique du médicament, métabolites actifs ou médicament conjugué hydrolysé par les bactéries de l'intestin en produit actif),
- en présence d'intoxications avec des préparations à libération retardée,
- en présence de bézoard,
- lors d'intoxications avec des substances qui peuvent ralentir la motilité gastro-intestinale (ex. anticholinergiques, antidépresseurs cycliques, opioïdes, phénothiazines).

Bien que le charbon activé à doses répétées soit reconnu efficace dans le traitement de certaines intoxications ³⁸ (voir tableau en page 9), l'utilité de cette approche n'a pas été clairement démontrée ^{3, 39}.

Il n'existe pas une dose unique de charbon activé qui convienne à toutes les situations. L'adsorption optimale au charbon activé a lieu lorsque le ratio de charbon/toxine est de 10 :1 ou plus élevé ¹⁸. Toutefois, en raison des nombreuses variables qui peuvent influencer l'efficacité du charbon (citées plus haut dans le texte), la dose optimale ne peut être établie avec certitude pour un patient donné. En conséquence, en prati-

que, une dose fixe de 1 g/kg est habituellement recommandée (adulte : 50 à 70 g). Le charbon activé à doses répétées (0,5 à 1,0 g/kg aux 2 à 4 heures) peut être recommandé dans certains cas lorsqu'il y a évidence analytique (augmentation des concentrations sériques) ou clinique que l'absorption de la toxine continue (ex. préparations à libération prolongée, bézoards, désorption).

Le charbon activé est administré sous forme de suspension. Il est disponible en poudre ou prémélangé avec de l'eau avec ou sans sorbitol. La couleur noire et la texture sableuse du charbon ont mené à la recherche de préparations pour accroître sa palatabilité et l'acceptabilité par les patients. Sirop à la cerise, chocolat au lait, sirop de chocolat, Coke®, crème glacée, jus d'orange, saccharine, sorbet, sorbitol, sucrose ont tous été utilisés pour en améliorer la saveur⁴⁰⁻⁴⁵. La plupart des aromatisants utilisés ne semblent pas affecter négativement les propriétés adsorbantes du charbon activé à l'exception de la crème glacée et du sorbet. Les résultats sont contradictoires pour le sirop de chocolat et il n'y a aucune donnée pour le Coke®, ni pour le jus d'orange^{40, 45, 46}. Cependant, l'amélioration de la palatabilité et de l'acceptabilité était minimale ou non existante avec toutes ces formulations à l'exception du chocolat au lait et du Coke®^{43, 44}.

Le rôle des cathartiques sur le charbon activé soulève toujours un débat. Les cathartiques sont utilisés pour accroître le transit gastro-intestinal et, théoriquement, pour réduire le temps durant lequel l'absorption du médicament a lieu. Les connaissances actuelles suggèrent généralement que le charbon activé seul est à peu près aussi efficace qu'une dose unique de charbon activé avec une dose unique de cathartique^{45, 47-51}. Si un cathartique est utilisé, il ne doit être

qu'une seule fois, car des doses répétées de cathartiques peuvent induire des perturbations sévères de l'équilibre hydro-électrolytique (hypernatrémie, hypomagnésémie), et parfois même entraîner le décès⁵²⁻⁵⁴. Le rôle du charbon activé à doses répétées, en combinaison avec l'irrigation intestinale totale en cas d'intoxication par des médicaments à libération retardée ou prolongée, reste à déterminer.

La réévaluation de l'utilisation du sirop d'ipéca dans le traitement des intoxications, au cours des dernières années, a stimulé l'intérêt pour le rôle possible du charbon activé dans le traitement des intoxications à domicile^{55, 56}. L'expérience publiée sur le charbon activé dans ce contexte est limitée mais la plupart des études menées signalent une difficulté d'administration⁵⁷⁻⁵⁹. Les données retrouvées dans la littérature actuelle semblent indiquer qu'il est prématuré de recommander ce mode d'intervention.

En conclusion, la décision d'administrer du charbon activé repose sur l'évaluation du ratio risque / bénéfice de cette procédure pour chaque patient. Dans les cas impliquant des substances peu adsorbées par le charbon activé (éthanol, fer, lithium, acides et alcalins forts), la décision est simple : pas de charbon activé. Chez un patient asymptomatique se présentant tardivement après l'ingestion d'un produit toxique, il peut être raisonnable de ne pas administrer de charbon activé. Dans les autres situations, le charbon activé doit être administré le plus rapidement possible après toute ingestion significative en raison de la fréquence peu élevée de complications sérieuses reliées à son administration et de l'absence de techniques efficaces pour accroître l'élimination de la majorité des toxines une fois qu'elles sont absorbées.

AMÉLIORATION DE L'ÉLIMINATION

On a démontré que l'administration de doses répétées de charbon activé améliorerait l'élimination d'une variété de médicaments (Tableau)^{3, 60-69}.

Tableau. Substances pour lesquelles des doses orales répétées de charbon activé améliorent l'élimination

Amitriptyline
Carbamazépine
Cyclosporine
Dapsone
Dextropropoxyphène
Digitoxine
Digoxine
Disopyramide
Nadolol
Phénobarbital
Phénylbutazone
Phénytoin
Piroxicam
Propoxyphène
Quinine
Sotalol
Théophylline
* Amélioration de l'élimination, démontrée par des études cliniques et expérimentales, suffisante pour justifier son utilisation dans le cas de surdoses importantes.

Il a été suggéré que le charbon activé à doses répétées entraînait la diffusion de ces substances du sang au tractus gastro-intestinal et les retenaient à cet endroit, pour être excrétées plus tard dans les selles. Ce phénomène est communément appelé « dialyse gastro-intestinale »⁷⁰. La capacité du charbon activé à doses répétées à améliorer l'élimination de toxines semble être indépendante de la voie d'exposition à la toxine (orale, intraveineuse). En effet, l'administration de doses répétées de

charbon activé a eu pour effet une augmentation de la clairance corporelle totale de médicaments administrés par voie intraveineuse ^{63, 65, 71}.

Quoique la diminution de la demi-vie d'un médicament en surdose devrait logiquement bénéficier au patient au niveau clinique, la preuve de cet effet est toujours manquante ⁶¹. Dans une prise de position officielle, l'American Academy of Clinical Toxicology et l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists recommandent que «...l'administration de charbon activé à doses répétées ne devrait être considérée que si un patient a ingéré une quantité létale de carbamazépine, dapsoné, phénobarbital, quinine ou théophylline. » ³ (traduction libre).

Le régime posologique optimal du charbon activé à doses répétées est inconnu. La dose de charbon activé utilisée a varié de 0,25 à 1,0 g par kilogramme, et l'intervalle entre les doses a varié de 1 à 4 heures. Il peut être difficile d'administrer des doses substantielles répétées de charbon activé en raison de vomissements. De petites doses administrées plus fréquemment ou l'administration nasogastrique continue peut réduire l'incidence de vomissements ^{24, 72}. Dans certains cas, des antiémétiques tels que le métoclopramide ou l'ondansétron peuvent être utilisés.

CONCLUSION

Le charbon activé adsorbe la majorité des produits toxiques ingérés par les patients. La décision de l'administrer repose sur l'évaluation du ratio risque / bénéfice de cette procédure pour chaque patient. Lors d'ingestion significative d'un produit toxique, la prompté administration de charbon activé est recommandée en autant qu'il n'existe pas de

contre-indication à son utilisation. L'administration de doses répétées de charbon activé devrait être considérée lorsqu'il y a évidence analytique ou clinique que l'absorption du produit toxique continue ou lorsqu'un patient a ingéré une quantité mortelle de carbamazépine, dapsoné, phénobarbital, quinine ou théophylline. La place de l'administration préhospitalière de charbon activé dans le traitement des intoxications reste à être établie.

RÉFÉRENCES

1. Andersen A. Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal: I. Adsorption power of charcoal in aqueous solutions. *Acta Pharmacol* 1946; 2:69-78.
2. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:721-41.
3. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:731-51.
4. Holt LE, Jr., Holz PH. The Black Bottle. A Consideration of the Role of Charcoal in the Treatment of Poisoning in Children. *J Pediatr* 1963; 63:306-14.
5. Bradberry SM, Vale JA. Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:407-16.
6. Neuvonen PJ. Clinical pharmacokinetics of oral activated charcoal in acute intoxications. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7:465-89.
7. Albertson TE, Derlet RW, Foulke GE, Minguillon MC, Tharratt SR. Superiority of activated charcoal alone compared with ipecac and activated charcoal in the treatment of acute toxic ingestions. *Ann Emerg Med* 1989; 18:56-9.
8. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:753-7.
9. Kulig K, Bar-Or D, Cantrill SV, Rosen P, Rumack BH. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 1985; 14:562-7.
10. Campbell JW, Chyka PA. Physicochemical characteristics of drugs and response to repeat-dose activated charcoal. *Am J Emerg Med* 1992; 10:208-10.
11. Chyka PA, Holley JE, Mandrell TD, Sugathan P. Correlation of drug pharmacokinetics and effectiveness of multiple-dose activated charcoal therapy. *Ann Emerg Med* 1995; 25:356-62.
12. McLuckie A, Forbes AM, Ilett KF. Role of repeated doses of oral activated charcoal in the treatment of acute intoxications. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18:375-84.
13. Decker WJ, Combs HF, Corby DG. Adsorption of drugs and poisons by activated charcoal. *Toxicol Appl Pharmacol* 1968; 13:454-60.
14. Favin FD, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Rose SR. In vitro study of lithium carbonate adsorption by activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988; 26:443-50.

15. Minocha A, Herold DA, Barth JT, Gideon DA, Spyker DA. Activated charcoal in oral ethanol absorption: lack of effect in humans. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986; 24:225-34.
16. Neuvonen PJ, Olkkola KT. Oral activated charcoal in the treatment of intoxications. Role of single and repeated doses. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988; 3:33-58.
17. Lambert RJ, Kindler BL, Schaeffer DJ. The efficacy of superactivated charcoal in treating rats exposed to a lethal oral dose of potassium cyanide. *Ann Emerg Med* 1988; 17:595-8.
18. Olkkola KT, Neuvonen PJ. Do gastric contents modify antidotal efficacy of oral activated charcoal? *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:663-9.
19. Neuvonen PJ, Olkkola KT, Alanen T. Effect of ethanol and pH on the adsorption of drugs to activated charcoal: studies in vitro and in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984; 54:1-7.
20. Andersen A. Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal: II. The effect of pH on the adsorption by charcoal from aqueous solutions. *Acta Pharmacol* 1947; 3:199-218.
21. Andersen A. Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal: III. Adsorption from gastric contents. *Acta Pharmacol* 1948; 4:275-284.
22. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. *Ann Emerg Med* 1987; 16:838-41.
23. Levy G, Tsuchiya T. Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man. Part I. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:317-22.
24. Filippone GA, Fish SS, Lacouture PG, Scavone JM, Lovejoy FH, Jr. Reversible adsorption (desorption) of aspirin from activated charcoal. *Arch Intern Med* 1987; 147:1390-2.
25. Osterhoudt KC, Durbin D, Alpern ER, Henretig FM. Risk factors for emesis after therapeutic use of activated charcoal in acutely poisoned children. *Pediatrics* 2004; 113:806-10.
26. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med* 2003; 41:370-7.
27. Elliott CG, Colby TV, Kelly TM, Hicks HG. Charcoal lung. Bronchiolitis obliterans after aspiration of activated charcoal. *Chest* 1989; 96:672-4.
28. Givens T, Holloway M, Wason S. Pulmonary aspiration of activated charcoal: a complication of its misuse in overdose management. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8:137-40.
29. Justiniani FR, Hippalgaonkar R, Martinez LO. Charcoal-containing empyema complicating treatment for overdose. *Chest* 1985; 87:404-5.
30. Menzies DG, Busuttill A, Prescott LF. Fatal pulmonary aspiration of oral activated charcoal. *BMJ* 1988; 297:459-60.
31. Pollack MM, Dunbar BS, Holbrook PR, Fields AI. Aspiration of activated charcoal and gastric contents. *Ann Emerg Med* 1981; 10:528-9.
32. Mariani PJ, Pook N. Gastrointestinal tract perforation with charcoal peritoneum complicating orogastric intubation and lavage. *Ann Emerg Med* 1993; 22:606-9.
33. Brubacher JR, Levine B, Hoffman RS. Intestinal pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) in theophylline overdose. *Vet Hum Toxicol* 1996; 38:368-70.
34. Longdon P, Henderson A. Intestinal pseudo-obstruction following the use of enteral charcoal and sorbitol and mechanical ventilation with papaveretum sedation for theophylline poisoning. *Drug Saf* 1992; 7:74-7.
35. Goulbourne KB, Cisek JE. Small-bowel obstruction secondary to activated charcoal and adhesions. *Ann Emerg Med* 1994; 24:108-10.
36. Ray MJ, Radin DR, Condie JD, Halls JM, Padin DR. Charcoal bezoar. Small-bowel obstruction secondary to amitriptyline overdose therapy. *Dig Dis Sci* 1988; 33:106-7.
37. Watson WA, Cremer KF, Chapman JA. Gastrointestinal obstruction associated with multiple-dose activated charcoal. *J Emerg Med* 1986; 4:401-7.
38. de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, *et al*. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1935-8.
39. Tenenbein M. Multiple doses of activated charcoal: time for reappraisal? *Ann Emerg Med* 1991; 20:529-31.
40. Levy G, Soda DM, Lampman TA. Inhibition by ice cream of the antidotal efficacy of activated charcoal. *Am J Hosp Pharm* 1975; 32:289-91.

41. Manes M, Mann JP, Jr. Easily swallowed formulations of antidote charcoals. *Clin Toxicol* 1974; 7:355-64.
42. Cooney DO. Palatability of sucrose-, sorbitol-, and saccharin-sweetened activated charcoal formulations. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37:237-9.
43. Dagnone D, Matsui D, Rieder MJ. Assessment of the palatability of vehicles for activated charcoal in pediatric volunteers. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18:19-21.
44. Eisen TF, Grcich PA, Lacouture PG, Shannon MW, Woolf A. The adsorption of salicylates by a milk chocolate-charcoal mixture. *Ann Emerg Med* 1991; 20:143-6.
45. Navarro RP, Navarro KR, Krenzelok EP. Relative efficacy and palatability of three activated charcoal mixtures. *Vet Hum Toxicol* 1980; 22:6-9.
46. Gwilt PR, Perrier D. Influence of "thickening" agents on the antidotal efficacy of activated charcoal. *Clin Toxicol* 1976; 9:89-92.
47. al-Shareef AH, Buss DC, Allen EM, Routledge PA. The effects of charcoal and sorbitol (alone and in combination) on plasma theophylline concentrations after a sustained-release formulation. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9:179-82.
48. Keller RE, Schwab RA, Krenzelok EP. Contribution of sorbitol combined with activated charcoal in prevention of salicylate absorption. *Ann Emerg Med* 1990; 19:654-6.
49. Mathur LK, Jaffe JM, Colaizzi JL, Moriarty RW. Activated charcoal-carboxymethylcellulose gel formulation as an antidotal agent for orally ingested aspirin. *Am J Hosp Pharm* 1976; 33:717-9.
50. McNamara RM, Aaron CK, Gemborys M, Davidheiser S. Sorbitol catharsis does not enhance efficacy of charcoal in a simulated acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1988; 17:243-6.
51. Park GD, Spector R, Goldberg MJ, Johnson GF, Feldman R, Quee CK. Effect of the surface area of activated charcoal on theophylline clearance. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:289-92.
52. Mofenson HC, Caraccio TR. Magnesium intoxication in a neonate from oral magnesium hydroxide laxative. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29:215-22.
53. Smilkstein MJ, Smolinske SC, Kulig KW, Rumack BH. Severe hypermagnesemia due to multiple-dose cathartic therapy. *West J Med* 1988; 148:208-11.
54. Farley TA. Severe hyponatremic dehydration after use of an activated charcoal-sorbitol suspension. *J Pediatr* 1986; 109:719-22.
55. Krenzelok EP, McGuigan M, Lheur P. Position statement: ipecac syrup. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:699-709.
56. American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Poison treatment in the home. *Pediatrics* 2003; 112:1182-5.
57. Lamminpaa A, Vilkska J, Hoppu K. Medical charcoal for a child's poisoning at home: availability and success of administration in Finland. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12:29-32.
58. Scharman EJ, Cloonan HA, Durback-Morris LF. Home administration of charcoal: can mothers administer a therapeutic dose? *J Emerg Med* 2001; 21:357-61.
59. Spiller HA, Rodgers GC, Jr. Evaluation of administration of activated charcoal in the home. *Pediatrics* 2001; 108:E100.
60. Pond S, Jacobs M, Marks J, Garner J, Goldschlager N, Hansen D. Treatment of digitoxin overdose with oral activated charcoal. *Lancet* 1981; 2:1177-8.
61. Pond SM, Olson KR, Osterloh JD, Tong TG. Randomized study of the treatment of phenobarbital overdose with repeated doses of activated charcoal. *Jama* 1984; 251:3104-8.
62. Neuvonen PJ, Elonen E, Mattila MJ. Oral activated charcoal and dapsone elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:823-7.
63. Berg MJ, Berlinger WG, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF. Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. *N Engl J Med* 1982; 307:642-4.
64. du Souich P, Caille G, Larochelle P. Enhancement of nadolol elimination by activated charcoal and antibiotics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:585-90.
65. Berlinger WG, Spector R, Goldberg MJ, Johnson GF, Quee CK, Berg MJ. Enhancement of theophylline clearance by oral activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:351-4.
66. Hillman RJ, Prescott LF. Treatment of salicylate poisoning with repeated oral charcoal. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:1472.
67. Honcharik N, Anthonie S. Activated charcoal in acute cyclosporin overdose. *Lancet* 1985; 1:1051.

Bulletin d'Information Toxicologique

68. Karkkainen S, Neuvonen PJ. Effect of oral charcoal and urine pH on dextropropoxyphene pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23:219-25.

69. Neuvonen PJ, Elonen E. Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbitone, carbamazepine and phenylbutazone in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17:51-7.

70. Levy G. Gastrointestinal clearance of drugs with activated charcoal. *N Engl J Med* 1982; 307:676-8.

71. Mahutte CK, True RJ, Michiels TM, Berman JM, Light RW. Increased serum theophylline clearance with orally administered activated charcoal. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:820-2

72. Ohning BL, Reed MD, Blumer JL. Continuous nasogastric administration of activated charcoal for the treatment of

theophylline intoxication. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1986; 5:241-5.

Pierre Gaudreault, MD, FRCPC
Professeur agrégé de clinique
Faculté de médecine - pédiatrie
Université de Montréal
Chef

Pharmacologie clinique et toxicologie
Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

Bulletin d'Information Toxicologique

Le Bulletin d'Information Toxicologique est publié conjointement par le Centre de toxicologie 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 du Centre de toxicologie/INSPQ ou du Centre Anti-Poison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur Internet à [http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information toxicologique](http://www.inspq.qc.ca/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 : creno22@hotmail.com; noel.crepin@sympatico.ca

POUR TOUTE CORRESPONDANCE , LES COORDONNÉES SONT LES SUIVANTES :

Bulletin d'Information Toxicologique,
Centre de toxicologie/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