

Bulletin d'information toxicologique



VOLUME 31, NUMÉRO 4

Novembre 2015

Sommaire

Résumé des recommandations d'EXTRIP 2014-2015.....	1
Vers l'émergence d'intoxications aiguës par la colchicine?.....	7
Utilisation de la physostigmine dans le traitement des intoxications par les anticholinergiques	13
Idarucizumab : antidote spécifique du dabigatran	17
Eau de Javel, polychloroisocyanurates et leurs produits de dégradation	27
Réponses du toxicquiz.....	35

Éditorial

Résumé des recommandations d'EXTRIP 2014-2015

Amélie Cossette-Côté, B. Pharm., candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée
Résidente en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université Laval
Stagiaire en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.
Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

Dans un contexte d'intoxication, peu de données appuient le recours aux thérapies d'épuration extracorporelle (ECTR), mais les risques et les bénéfices en résultant font de ces traitements non pharmacologiques des options utilisées en pratique dans les centres hospitaliers. Le peu de littérature scientifique disponible se limite presque exclusivement à des rapports de cas et de séries de cas. Pour encadrer la pratique des professionnels, le groupe de travail EXtracorporeal TReatments In Poisoning ([EXTRIP](#)) – composé d'experts issus de diverses disciplines (médecine d'urgence, soins intensifs, toxicologie médicale, pharmacologie, néphrologie et pédiatrie), qui sont soutenus par plusieurs associations internationales – s'est donné pour objectifs de réaliser des revues systématiques portant sur l'utilisation des ECTR et de formuler, grâce à une méthodologie rigoureuse⁽¹⁾, des recommandations cliniques à propos du recours aux ECTR lors d'intoxications. Ces recommandations comprennent, entre autres, des indications sur le moment où commencer et où cesser une ECTR selon l'agent toxique concerné de même que sur la sélection de l'ECTR appropriée⁽²⁻¹²⁾.

EXTRIP a également publié des lignes directrices concernant la rédaction de rapports de cas d'ECTR en toxicologie afin d'aider les cliniciens, les auteurs et les réviseurs d'études⁽¹³⁾ et offre des outils et des possibilités de collaboration en vue de favoriser la recherche multicentrique. En ce qui concerne leurs recommandations, la qualité des évidences cliniques est cotée selon le système GRADE (voir la légende du tableau 1). La force du processus utilisé par EXTRIP est la sollicitation de l'avis d'experts en vue de compléter le peu de littérature scientifique, et ce, de manière calculée, pondérée et transparente, ce qui fait de ces publications les premières lignes directrices concernant le recours aux ECTR en toxicologie. L'objectif de cet article est donc de résumer les principales recommandations d'EXTRIP publiées entre janvier 2014 et juillet 2015.

Recommandations 2014-2015

Pour chaque revue systématique effectuée par agent toxique, EXTRIP présente des recommandations pour l'instauration et le choix d'une ECTR ; ces recommandations ont été adaptées dans le tableau 1. Les recommandations concernant la cessation d'une ECTR peuvent être consultées sur le site Internet du regroupement (voir les [lignes directrices](#) d'EXTRIP sur ce site).

Tableau 1 Adaptation des recommandations 2014-2015 d'EXTRIP concernant le recours aux thérapies d'épuration extracorporelle (ECTR) lors d'intoxications, selon l'agent toxique, avec les forces de recommandation et leurs niveaux d'évidence

	Indications pour débiter une ECTR	Choix d'une ECTR
Acétaminophène⁽⁶⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [APAP] > 6 620 µmol/L si <ul style="list-style-type: none"> ■ Absence d'administration de NAC (1D) ■ [APAP] > 4 630 µmol/L si <ul style="list-style-type: none"> ■ Absence d'administration de NAC <u>et</u> ■ Présence d'altération de l'état mental, d'acidose métabolique et d'élévation des lactates (1D) ■ [APAP] > 5 960 µmol/L si <ul style="list-style-type: none"> ■ Présence d'altération de l'état mental, d'acidose métabolique et d'élévation des lactates <u>et</u> ■ Administration ou non-administration de NAC (1D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D) <p>Autres options acceptables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémo perfusion intermittente (1D) ■ CRRT (3D) ■ Exsanguino-transfusion chez le nouveau-né (2D) <p>N. B. : Ajustement des doses de NAC pendant l'ECTR (1D)</p>
Antidépresseurs tricycliques⁽¹²⁾	<p>ECTR <u>non</u> recommandée (1D)</p>	S. O.
Barbituriques⁽¹⁰⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Coma prolongé en cours ou suspecté (1D) ■ Choc présent malgré l'administration de fluides (1D) ■ Persistance de toxicité malgré l'administration répétée de CBA (1D) <p>ECTR suggérée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [Barbiturique] augmente ou demeure élevée malgré l'administration répétée de CBA (2D) ■ Présence de dépression respiratoire nécessitant une ventilation mécanique (2D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D) <p>Autres options acceptables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémo perfusion (1D) ■ CRRT (3D)
Carbamazépine⁽⁷⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Présence de convulsions multiples réfractaires aux traitements (1D) ■ Apparition d'arythmies potentiellement mortelles (1D) <p>ECTR suggérée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Coma ou dépression respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, soit en cours ou à venir (2D) ■ Persistance de toxicité, particulièrement si la [carbamazépine] augmente ou demeure élevée, malgré l'administration répétée de CBA et des traitements de soutien (2D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D) <p>Autres options acceptables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémo perfusion intermittente (1D) ■ CRRT (3D) <p>N. B. : Poursuite de l'administration de CBA en doses répétées pendant l'ECTR (1D)</p>
Lithium⁽⁸⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Altération de la fonction rénale et lithémie > 4,0 mEq/L (1D) ■ Présence d'altération de l'état mental, de convulsions ou d'arythmies menaçant la vie, et ce, peu importe la lithémie (1D) <p>ECTR suggérée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Lithémie > 5,0 mEq/L (2D) ■ Présence de confusion (2D) ■ Temps prévu > 36 h pour atteindre, avec une gestion thérapeutique optimale, une lithémie < 1,0 mEq/L (2D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D) <p>Autre option acceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CRRT (1D) <p>N. B. : Après le traitement initial, les deux options d'ECTR sont toutes aussi acceptables l'une que l'autre (1D)</p>
Metformine⁽²⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [Lactates] > 20 mmol/L (1D) ■ pH sanguin ≤ 7,0 (1D) ■ Présence d'un choc (1D) ■ Échec des traitements de soutien standards (1D) ■ Altération de l'état mental (2D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D) <p>Option pouvant être considérée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CRRT (2D) <p>N.B. : Après le traitement initial, les deux options d'ECTR sont acceptables (1D)</p>

Tableau 1 Adaptation des recommandations 2014-2015 d'EXTRIP concernant le recours aux thérapies d'épuration extracorporelle (ECTR) lors d'intoxications, selon l'agent toxique, avec les forces de recommandation et leurs niveaux d'évidence (suite)

	Indications pour débiter une ECTR	Choix d'une ECTR
Méthanol ⁽¹¹⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Coma (1D) ■ Convulsions (1D) ■ Apparition d'une atteinte de la vision (1D) ■ pH sanguin $\leq 7,15$ (1D) ■ Persistance d'acidose métabolique malgré l'administration d'antidotes et de traitements de soutien adéquats (1D) ■ Calcul du trou anionique* > 24 mmol/L (1D) ■ Traitement avec le fomépizole et [méthanol] $> 21,8$ mmol/L (1D) ■ Traitement avec l'éthanol et [méthanol] $> 18,7$ mmol/L (1D) ■ Absence de traitement avec le fomépizole ou avec l'éthanol et [méthanol] $> 15,6$ mmol/L (1D) ■ Calcul du trou osmolaire** laissant présager une intoxication par le méthanol si [méthanol] non disponible (1D) ■ Altération de la fonction rénale (1D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D) <p>Autre option acceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CRRT (1D) <p>N. B. : Poursuite du traitement avec le fomépizole ou l'éthanol (1D) et avec l'acide folique ou folinique pendant l'ECTR</p>
Salicylates ⁽⁹⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [Salicylate] $> 7,2$ mmol/L (1D) ■ [Salicylate] $> 6,5$ mmol/L si présence d'altération de la fonction rénale (1D) ■ Présence d'altération de l'état mental (1D) ■ Apparition d'hypoxémie nécessitant une supplémentation en oxygène (1D) <p>ECTR suggérée lorsqu'il y a échec du traitement standard – bicarbonate, traitements de soutien (1D) – et :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [Salicylate] $> 6,5$ mmol/L (2D) ■ [Salicylate] $> 5,8$ mmol/L s'il y a présence d'altération de la fonction rénale (2D) ■ pH sanguin $\leq 7,20$ (2D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D) <p>Autres options acceptables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémo perfusion intermittente (1D) ■ CRRT (3D) ■ Exsanguino-transfusion chez le nouveau-né (2D) <p>N. B. : Poursuite du traitement avec le bicarbonate IV entre les séances d'ECTR (1D)</p>
Théophylline ⁽⁶⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [Théophylline] > 555 mmol/L lors d'une exposition aiguë (1C) ■ Présence de convulsions (1D) ■ Apparition d'arythmies menaçant la survie (1D) ■ Présence d'un choc (1D) ■ Augmentation de [théophylline] malgré un traitement optimal (1D) ■ Détérioration clinique malgré un traitement optimal (1D) <p>ECTR suggérée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [Théophylline] > 333 mmol/L lors d'une exposition chronique (2D) ■ Patient âgé de < 6 mois ou > 60 ans et [théophylline] > 278 mmol/L lors d'une exposition chronique (2D) ■ Décontamination gastro-intestinale impossible (2D) 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1C) <p>Autres options acceptables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémo perfusion (1C) ■ CRRT (3D) ■ Exsanguino-transfusion chez le nouveau-né (2D) <p>N. B. : Poursuite de l'administration de CBA en doses répétées pendant l'ECTR (1D)</p>
Acide valproïque ⁽⁴⁾	<p>ECTR recommandée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [VPA] $> 9\ 000$ $\mu\text{mol/L}$ (1D) ■ Présence d'un choc ■ Présence d'un œdème cérébral <p>ECTR suggérée lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ [VPA] $> 6\ 250$ $\mu\text{mol/L}$ (2D) ■ Présence de coma ou de dépression respiratoire nécessitant une ventilation mécanique (2D) ■ Présence d'hyperammoniémie aiguë (2D) ■ pH sanguin $< 7,10$ 	<p>ECTR recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémodialyse intermittente (1D). <p>Autres options acceptables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hémo perfusion intermittente (1D) ■ CRRT (2D)

* Trou anionique = $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$

** Trou osmolaire = osmolarité mesurée - $(2[\text{Na}^+] + \text{glycémie} + \text{urée})$

Abréviations : [X] : concentration sérique de X; **APAP** : acétaminophène; **CBA** : charbon de bois activé; **CRRT** : thérapie continue de remplacement rénal; **ECTR** : thérapie d'épuration extracorporelle; **NAC** : acétylcystéine et **VPA** : acide valproïque.

Tableau 1 Adaptation des recommandations 2014-2015 d'EXTRIP concernant le recours aux thérapies d'épuration extracorporelle (ECTR) lors d'intoxications, selon l'agent toxique, avec les forces de recommandation et leurs niveaux d'évidence (suite)

Légende

Force des recommandations (consensus)

Niveau 1 : Forte recommandation (Il est recommandé de...)

Appui de la presque totalité du groupe d'experts, sans dissension majeure. Les bénéfices dépasseraient les risques.

Niveau 2 : Faible recommandation (Il est suggéré de...)

Appui de la majorité du groupe d'experts, mais présence de dissensions dans le groupe. Les bénéfices dépasseraient probablement les risques.

Niveau 3 : Position neutre (Il serait raisonnable de...)

Appui de quelques experts, mais il serait aussi probablement adéquat de ne pas suivre la recommandation si le contexte s'y prête.

Absence de recommandation :

Absence d'accord au sein du groupe.

Niveaux d'évidence (système GRADE)

Grade A

Niveau d'évidence élevé (essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées).

Grade B

Niveau d'évidence modéré (essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes).

Grade C

Niveau d'évidence faible (études cas-témoins).

Grade D

Niveau d'évidence très faible (études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas, études animales)

Conclusion

Somme toute, le groupe de travail EXTRIP a élaboré le processus scientifique le plus rigoureux à ce jour en toxicologie pour établir des recommandations cliniques basées sur des données probantes. La consultation de ces recommandations portant sur l'usage des ECTR dans les cas d'intoxication peut donc se révéler être une aide importante à la prise de décision en clinique, bien qu'elle ne doive pas soustraire les professionnels à avoir recours au Centre antipoison du Québec, ce qui demeure essentiel. Il faut noter que la publication prochaine par le groupe de travail de nouvelles lignes directrices portant sur la phénytoïne et la digoxine est à surveiller.

Remerciements

Les auteurs de l'article souhaiteraient exprimer leur gratitude envers la Dre Sophie Gosselin, l'une des coprésidentes d'EXTRIP, pour la révision du présent document ainsi que pour ses précieux commentaires.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, et al. The EXTRIP (Extracorporeal Treatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. Clin Toxicol (Phila). 2012;50(5):403-13.
- 2) Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup. Crit Care Med. 2015;43(8):1716-30.
- 3) Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for lithium Poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(5):875-87.
- 4) Ghannoum M, Laliberte M, Nolin TD, MacTier R, Lavergne V, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin Toxicol (Phila). 2015;53(5):454-65.
- 5) Ghannoum M, Nolin TD, Goldfarb DS, Roberts DM, Mactier R, Mowry JB, et al. Extracorporeal treatment for thallium poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(10):1682-90.

- 6) Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, Lavergne V, et al. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(4):215-29.
- 7) Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(10):993-1004.
- 8) Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(8):856-67.
- 9) Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for salicylate poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Ann Emerg Med*. 2015 66(2):165-81.
- 10) Mactier R, Laliberte M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):347-58.
- 11) Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med*. 2015;43(2):461-72.
- 12) Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Semin Dial*. 2014;27(4):381-9.
- 13) Lavergne V, Ouellet G, Bouchard J, Galvao T, Kielstein JT, Roberts DM, et al. Guidelines for reporting case studies on extracorporeal treatments in poisonings: methodology. *Semin Dial*. 2014;27(4):407-14.

Cas clinique

Vers l'émergence d'intoxications aiguës par la colchicine?

Monique Dorval, B. Sc. inf., CSPI

Infirmière clinicienne, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN

Olivier Jacques-Gagnon, B. Sc. inf., CSPI

Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN

Résumé

Deux récents cas de décès répertoriés par le Centre antipoison du Québec suivant l'ingestion volontaire de colchicine soulèvent des questions quant aux dangers reliés à la plus grande disponibilité de cette molécule. En effet, la quantité de comprimés remis au patient est souvent suffisante pour causer la mort lorsqu'elle est ingérée en une seule fois. La publication cette année d'une méta-analyse soulignant l'efficacité de la colchicine dans le traitement de la péricardite fait craindre une augmentation de l'incidence des cas d'intoxication aiguë par cet alcaloïde. Le but de cet article est de résumer les éléments importants reliés à la toxicité de la colchicine tout en sensibilisant les médecins et les pharmaciens à la possibilité de limiter la disponibilité de cette molécule à domicile.

Introduction

La colchicine est un alcaloïde extrait de deux plantes de la famille des liliacées, le colchique d'automne (*Colchicum autumnale*) et le lis glorieux (*Gloriosa superba*), ayant plusieurs propriétés curatives, dont des effets anti-inflammatoires reconnus comme étant bénéfiques depuis des siècles pour soulager les patients atteints de goutte et pour traiter la fièvre méditerranéenne familiale^(1,2). Des études récentes montrent l'efficacité de la colchicine dans le traitement de la péricardite et la prévention des récurrences de cette affection^(3,4,5). D'autres études cliniques examinent le rôle de la colchicine dans le traitement d'autres maladies cardiovasculaires comme la fibrillation auriculaire ou la maladie coronarienne athérosclérotique^(6,7). Avec l'augmentation du nombre de prescriptions aux fins de divers usages, la plus grande disponibilité de ce médicament à index thérapeutique étroit risque d'augmenter le nombre d'intoxications aiguës y étant associées. Les statistiques des appels reçus par le

Centre antipoison du Québec (CAPQ) montrent d'ailleurs une incidence à la hausse de ces expositions⁽⁸⁾. Cela est d'autant plus inquiétant étant donné qu'aucune intervention n'est efficace pour prévenir ou diminuer la toxicité, mis à part une décontamination gastro-intestinale précoce. Deux récents cas de décès suivant l'ingestion volontaire de colchicine ont éveillé l'attention de l'équipe du CAPQ en ce qui a trait à cette molécule.

Description de cas

Cas 1

Un homme de 20 ans pesant 70 kg, qui prend de l'aripiprazole pour des problèmes de santé mentale et qui est traité depuis 3 jours pour une péricardite, est retrouvé avec une bouteille vide ayant contenu 60 comprimés de colchicine de 0,6 mg, soit un total de 0,5 mg/kg (heure d'ingestion inconnue). À son arrivée à l'urgence vers 5 h 30, il est conscient et orienté, mais devient agité lorsque l'équipe médicale lui offre à boire du charbon de bois activé (CBA). Ses signes vitaux sont les suivants : une pression artérielle de 160/100 mm Hg, une fréquence cardiaque de 106 battements par minute (bpm), une saturation en oxygène de 100 % à l'air ambiant et une température buccale de 36,7 °C. Aucun signe digestif n'est observé initialement.

Le patient est intubé en vue de commencer la décontamination par tube nasogastrique vers 6 h. Des doses répétées de 25 g de CBA sont administrées toutes les 2 heures jusqu'à l'évacuation de selles noires. Initialement, les résultats d'analyses tels que le gaz veineux, les lactates, les électrolytes, la créatinine, les transaminases et la formule sanguine complète sont tous normaux. Le bilan toxicologique démontre que les dosages plasmatiques de l'acétaminophène, des salicylés et de l'éthanol sont non détectables de même que les drogues de rue dans le dépistage urinaire.

La nuit suivante, une acidose métabolique est mise en évidence au gaz veineux (pH : 7,31; pCO₂ : 29,7; HCO₃⁻ : 14,2; lactates : 3); conséquemment, une perfusion intraveineuse de bicarbonates est administrée. En présence d'une température rectale de 38,6 °C et d'une leucocytose de 11,9 (4,9 à l'arrivée), un bilan septique est demandé et le patient commence à recevoir de la pipéracilline/tazobactam. L'évacuation de selles noires met fin à l'administration de CBA.

Au deuxième jour d'admission, le patient développe une instabilité hémodynamique nécessitant une perfusion intraveineuse continue de noradrénaline. Une échographie transthoracique montre une détérioration de la fonction cardiaque sans modification à l'électrocardiogramme. Les lactates sont augmentés à 5,6 mmol/L et la créatinine à 213 mcmmol/L.

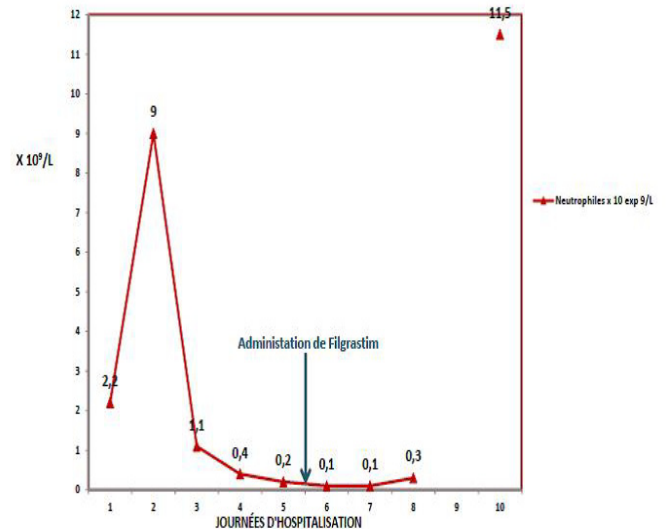
Le lendemain, le patient a une fréquence cardiaque de 50 bpm (avec flutter) et une pression artérielle systolique de 100 mm Hg avec administration de noradrénaline et de vasopressine, présente un œdème pulmonaire et a une température de 39,4 °C. Ses résultats du matin sont les suivants : pH 7,21; pCO₂ 57,2; HCO₃⁻ 21,1; lactates 5,1; leucocytes 2,10 X 10⁹/L; hémoglobine 136 g/L; plaquettes 48 x 10⁹/L; RNI 2,58; créatinine 245; ALT 131 U/L et phosphatase alcaline 234 U/L.

Au cinquième jour, puisque la pancytopenie progresse et que le patient est désormais neutropénique, du filgrastim est ajouté à l'arsenal thérapeutique (figure 1). Le jour suivant, une thérapie de remplacement rénal continue est entreprise en raison d'une insuffisance rénale exacerbée par une rhabdomyolyse (créatine kinase à 56 000). Au septième jour d'admission, le patient développe une fibrillation auriculaire instable dans un contexte d'insuffisance respiratoire hypoxémique progressive (FiO₂ 60 %; PEEP 10). L'équipe médicale doit ainsi cardioverser le patient. De surcroît, deux unités de sang et cinq concentrés plaquettaires sont administrés.

Au neuvième jour d'admission, l'état du patient se détériore davantage. Une tomodensitométrie cérébrale montre de multiples petits sites de saignement; cette situation contre-indique l'utilisation de la circulation extracorporelle. Le patient est également trop instable pour être transporté vers un centre hospitalier où cette thérapie invasive est offerte. Il est cardioversé à trois autres reprises pour des épisodes de fibrillation auriculaire rapide et continue de recevoir d'importantes doses de vasopresseurs et d'inotropes. Le patient demeure hypoxémique (SaO₂ de 85 %) malgré une FiO₂ à 100 % et un PEEP à 15. Son abdomen est distendu, sans présence de péristaltisme. La thérapie de remplacement rénal continue est en cours, le patient est maintenant anurique.

Le décès du patient est constaté par l'équipe traitante au onzième jour d'admission.

Figure 1 Évolution des neutrophiles, jours 1 à 10



Cas 2

Un cas probable d'intoxication par la colchicine s'est produit en mai 2015. Une patiente – qui aurait ingéré 20 comprimés d'un mélange d'aripiprazole, de citalopram, de venlafaxine, d'atorvastatine, d'ibuprofène, de lévothyroxine, de pantoprazole, de ramipril et d'éthanol – s'est présentée dans un centre hospitalier. Le conjoint de la patiente a admis plus de 36 heures plus tard qu'elle avait peut-être ingéré sa colchicine. Elle a développé une défaillance multisystémique sans qu'on puisse confirmer l'exposition.

Discussion

L'activité anti-inflammatoire de la colchicine serait due à l'inhibition de la formation des microtubules, éléments constitutifs du cytosquelette. Cette armature de tubes flexibles et mobiles joue un rôle essentiel dans la division cellulaire, l'exocytose et la motilité des neutrophiles en particulier. En bloquant la polymérisation des chaînes de tubuline, la colchicine empêche plusieurs processus cellulaires comme la phagocytose ainsi que la migration des leucocytes et des macrophages⁽⁷⁾. L'omniprésence des microtubules dans toutes les cellules du corps humain représente autant de cibles pour l'action de la colchicine et explique de ce fait l'atteinte multisystémique de cette intoxication⁽²⁾.

Aux indications thérapeutiques inscrites dans la monographie de la colchicine s'ajoutent le traitement et la prévention de la péricardite et des récurrences de cette affection comme le soutiennent plusieurs études randomisées publiées de 2002 à 2014^(3,4,5,6,9). Dans une méta-analyse d'études contrôlées incluant 1 250 patients, qui a été publiée en 2015, Raval et ses collaborateurs concluent qu'il y a 5 patients devant être traités afin de prévenir une récurrence de péricardite (NNT = 5). Il ressort de cela qu'une combinaison de colchicine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens représente une recommandation IA dans le traitement de la péricardite initiale et de sa première récurrence⁽³⁾.

Cette classification correspond à une forte recommandation pour un traitement bénéfique, utile et efficace qui a reçu l'approbation générale, de même qu'à un niveau de forte évidence, c'est-à-dire, un traitement issu de multiples études à répartition aléatoire ou d'une méta-analyse conformément au système de classification de l'European Society of Cardiology (ESC). L'intoxication aiguë par la colchicine est rare. Les statistiques d'appels du CAPQ concernant cette intoxication montrent une hausse notable pour les années 2013 et 2014. La moyenne des appels reçus de 2005 à 2013 était stable à environ 7 appels par année, mais en 2013, le CAPQ a enregistré 11 appels, 16 en

2014, et déjà 8 appels ont été reçus de janvier à juillet 2015. Une des hypothèses émises est que l'augmentation des cas d'intoxication est un reflet du profil de prescription de la colchicine en lien avec des publications récentes à propos de nouvelles indications cardiovasculaires.

La toxicité de la colchicine dépend de la dose. Selon Bismuth, l'ingestion de 0,5 à 0,8 mg/kg entraîne une toxicité grave et un risque de décès de 10 %⁽¹⁰⁾. La prise de plus de 0,8 mg/kg est létale dans 80 à 100 % des cas, et des décès ont été notés à des doses moins importantes⁽¹¹⁾.

En dose thérapeutique, la colchicine a une biodisponibilité orale d'environ 45 %. Liée à 50 % aux protéines plasmatiques, cette molécule a un volume de distribution d'environ 5 à 8 L/kg. Le métabolisme de la colchicine est principalement hépatique. Elle est d'abord métabolisée par le cytochrome P450 3A4 et elle est ensuite déacétylée, déméthylée et excrétée dans la bile. La colchicine subit un cycle entéro-hépatique. Elle est éliminée à raison de 20 % sous forme inchangée dans l'urine.

Les manifestations cliniques se développent en trois phases.

Tableau 1 Phases de l'intoxication par la colchicine : effets cliniques en fonction du délai d'apparition et traitement

Phases	Période	Signes et symptômes	Traitement/suivi
I	0-24 heures	Nausées, vomissements, diarrhée Perte électrolytique et liquidienne Leucocytose	Administration d'antiémétiques Décontamination Hydratation intraveineuse Surveillance étroite de la leucopénie
II	1-7 jours	Risque d'asystolie 24-48 h Pancytopenie Insuffisance rénale aiguë Sepsis Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte Déséquilibre électrolytique Rhabdomyolyse	Admission aux soins intensifs Administration de filgrastim (G-CSF*) Hémodialyse Administration d'antibiotiques Ventilation mécanique et oxygène Correction liquidienne et électrolytique Hydratation intraveineuse et hémodialyse
III	> 7 jours	Alopécie (peut prendre jusqu'à 2-3 semaines avant de se manifester) Myopathie, neuropathie, myoneuropathie	Suivi 1-2 mois Au besoin, électromyographie, biopsie et suivi neurologique

*G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*

Tableau adapté de Goldfrank et collab. Goldfrank's toxicologic emergencies (traduction libre), chapitre 36, p. 474.

Le pronostic est sombre, particulièrement lorsqu'il y a, chez le patient, apparition rapide d'une perturbation hémodynamique⁽¹¹⁾.

Le traitement du patient intoxiqué par la colchicine est limité à une décontamination gastro-intestinale lorsque les conditions sont propices et à des interventions visant à soutenir ses fonctions vitales. Il n'existe aucun antidote spécifique qui est commercialisé jusqu'à présent. L'administration d'un anticorps spécifique (Fab) capable de rétablir l'activité de la tubuline *in vitro* a été expérimentée avec succès dans un seul cas d'intoxication grave suivant l'ingestion volontaire de 60 mg de colchicine^(2,12). Cependant, cet antidote n'est pas disponible commercialement.

Comme dans le cas confirmé présenté ci-dessus, une fois les voies respiratoires protégées, l'administration de CBA dès l'arrivée au centre hospitalier et à des doses répétées vise à décontaminer le tube digestif et à adsorber la portion de colchicine sécrétée de nouveau dans la bile lors du cycle entéro-hépatique. En présence de symptômes digestifs, il peut être nécessaire d'ajouter un antiémétique. L'administration de filgrastim, un facteur stimulant la colonie des granulocytes (G-CSF), devrait être considérée afin de favoriser la formation des neutrophiles chez le patient leucopénique^(1,13).

Le grand volume de distribution de même que la liaison aux protéines plasmatiques restreignent l'utilité de l'hémodialyse comme moyen d'épuration rénale.

À ce jour, le dépistage général auquel a recours le Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec ne permet pas de détecter la colchicine ni de la doser dans les liquides biologiques. Dans l'éventualité où un antidote serait disponible, considérant les nouvelles indications, l'augmentation du nombre d'ordonnances et la toxicité de la colchicine, il serait souhaitable d'ajouter ces analyses en vue de confirmer le diagnostic et de commencer plus rapidement le traitement spécifique.

L'intoxication par la colchicine est potentiellement létale. Il est recommandé d'observer le patient pendant au moins 24 heures⁽¹³⁾. Dès l'apparition des signes et des symptômes de toxicité, une surveillance étroite doit être exercée et un traitement de soutien vigoureux doit être entrepris.

Conclusion

Bien que ce type d'intoxication soit encore rare, l'augmentation du nombre de cas d'intoxication enregistrés par le CAPQ est un indice non négligeable de l'intérêt renouvelé pour cette vieille molécule. Compte tenu du risque élevé de décès, il est important de reconnaître les manifestations toxiques. Le CAPQ invite à la prudence les médecins et les pharmaciens quant à la quantité remise aux patients, particulièrement à ceux souffrant d'une maladie mentale. Le médecin traitant pourrait limiter le nombre de comprimés devant être remis au patient en une seule fois de sorte qu'il n'aurait pas une dose létale en sa possession au sortir de la pharmacie. À la remise de la médication, le pharmacien, lors de son enseignement, informe le patient du danger de cette médication en surdosage et lui recommande en plus de la conserver en tout temps dans son contenant d'origine hors de la portée et de la vue des enfants de même que des personnes vulnérables atteintes d'autisme, de démence ou de troubles de santé mentale.

L'intoxication par la colchicine devrait être suspectée chez les patients ayant accès à cette médication et présentant une atteinte multisystémique.

Remerciements

L'auteure principale désire rendre hommage au Dr Pierre Gaudreault, pédiatre au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et toxicologue consultant au

CAPQ, pour son travail inspirant, particulièrement dans le dossier du cas décrit en détail dans le présent article. De plus, les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers la D^e Maude St-Onge, directrice médicale du CAPQ, et M. Pierre-André Dubé, pharmacien-toxicologue à l'Institut national de santé publique du Québec, pour la révision du présent document ainsi que pour leurs précieux commentaires. Les auteurs souhaiteraient remercier spécialement Mme Joëlle Murray-Bergeron, adjointe administrative, pour l'aide qu'elle a apportée.

Toxiquiz

Veillez indiquer lequel des énoncés suivants est vrai.

- A. À ce jour, il n'existe aucun antidote spécifique pour traiter l'intoxication par la colchicine.
 - B. Le dosage sanguin de la colchicine peut être réalisé d'urgence par le Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec.
 - C. Le temps minimal d'observation en centre hospitalier d'un patient potentiellement intoxiqué est de 12 heures.
 - D. La colchicine a un index thérapeutique large.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Monique Dorval
Centre antipoison du Québec
Centre intégré universitaire de santé
et de services sociaux de la Capitale-Nationale
1270, chemin Sainte-Foy, 4^e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol (Phila). 2010; 48(5):407-14.

- 2) Chapter 36: *Colchicine, podophyllin, and the vinca alkaloids*. Dans : Goldfrank LR, Hoffman SR, Howland MA, Lewin NA, Nelson, LS, rédacteurs. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10e éd. McGraw-Hill Education; 2015. p. 473-483.
- 3) Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. The role of colchicine in pericarditis-a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ*. 2015;24(7): 660-66.
- 4) Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013; 369(16): 1522-28.
- 5) LeWinter MM. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2410-16.
- 6) Deftereos, S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Raisakis K, et al. Colchicine and the heart pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(20): 1817-25.
- 7) Grenier ME, Méthot J. Quelle est l'utilité clinique de la colchicine dans la maladie cardiovasculaire? *Pharmactuel*. 2013, 46(3):228-31.
- 8) Statistiques CAPQ. Toxin 2005-2015. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale;2015.
- 9) Colchicine. Dans : Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques [En ligne]. Pointe-Claire (QC) : Laboratoires Odan Ltée; 1982 [modifié le 1^{er} octobre 2014, cité le 10 septembre 2015] : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/start-debuter.do?lang=fra>
- 10) Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Medullary aplasia after acute colchicine intoxication. *Nouv Presse Med*. 1977;6(19):1625-9.
- 11) Vatansever G, Karadeniz C, Kendirli T. An insidious danger in children with familial mediterranean fever colchicine intoxication. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(9): 652-3.
- 12) Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific fab fragments. *N Engl J Med*. 1995;332(10): 642-5.
- 13) Centre antipoison du Québec. Guide colchicine. Québec : Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale; 2011.

Critique d'un article d'intérêt

Utilisation de la physostigmine dans le traitement des intoxications par les anticholinergiques

Éric Villeneuve, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D., BCPS
Pharmacien d'urgence, CUSM

Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC, FAACT
Urgentologue et toxicologue médicale, CUSM
Consultante en toxicologie, Centre antipoison du Québec

Résumé

L'utilisation de la physostigmine à titre d'antidote est controversée depuis plusieurs années. Watkins et collab. ont entrepris une analyse rétrospective d'une base de données afin d'évaluer l'utilisation de la physostigmine lors d'intoxications par des substances ayant des effets anticholinergiques. Le recours à la physostigmine en thérapie unique diminue la fréquence d'intubation. Cependant, il y aurait augmentation de la rhabdomyolyse lorsque la physostigmine est utilisée seule ou en combinaison avec des benzodiazépines ou d'autres traitements. Antérieurement, la physostigmine était surtout employée lors d'intoxications par des agents à effets mixtes comportant une composante anticholinergique. Son utilisation devrait demeurer restreinte à un groupe de patients bien déterminé.

Introduction

Plusieurs médicaments vendus au Canada ont des effets anticholinergiques. Lorsqu'ils sont pris en surdose, ils peuvent entraîner de l'agitation, de la mydriase, des myoclonies, des hallucinations et des convulsions, de même qu'induire un coma, de l'anhidrose, de l'hypertension, de la tachycardie ainsi que de l'hyperthermie et de la rétention urinaire. On a recours à la physostigmine depuis plus de 100 ans comme antidote dans le traitement d'intoxications par des substances à effets anticholinergiques. Son utilisation a toujours été un peu controversée étant donné son profil d'effets indésirables non négligeables : arythmies cardiaques, convulsions, vomissements et bronchorrhées⁽¹⁾.

L'objectif de cet article est de présenter et de critiquer une étude récente évaluant des patients ayant développé un toxidrome anticholinergique. Il s'agit de l'analyse rétrospective de Watkins et collab. publiée en décembre 2014⁽²⁾. Les auteurs ont analysé une base de données en considérant les renseignements sur des patients vus entre janvier 2012 et mars 2014. Cette étude, effectuée sur une période de 27 mois, visait à décrire les traitements utilisés en présence d'un toxidrome anticholinergique lors de consultations effectuées au chevet des patients par des toxicologues médicaux enregistrant les cas cliniques traités dans une banque de données pour laquelle il y avait une collecte prospective des données.

Méthode

Les auteurs ont consulté la base de données américaine *Tox/C* afin d'en extraire les informations sur les patients pour lesquels un toxidrome anticholinergique a été documenté. L'American College of Medical Toxicology a mis en place cette base de données en 2009 afin de favoriser la recherche multicentrique. Au moment où les recherches ont été menées pour la rédaction du présent article, quarante-cinq sites américains, un site canadien et un site israélien contribuaient à cette base de données. Afin que les données concernant un patient puissent être incluses dans la base de données *Tox/C*, un toxicologue médical doit avoir été consulté et doit avoir vu le patient au chevet. Les patients ayant développé un toxidrome anticholinergique étaient classés selon le traitement reçu : physostigmine, benzodiazépines, physostigmine et benzodiazépines, antipsychotiques ou aucun traitement spécifique pour contrecarrer les effets toxiques (anticholinergiques). Par ailleurs, les prévalences de rhabdomyolyse (créatinine kinase > 1 000 UI/L) et d'intubations endotrachéales ont été analysées. Enfin, la fréquence d'utilisation de la physostigmine en fonction de la nature de l'agent causal a aussi été évaluée. Cette étude avait été approuvée par le comité d'éthique de l'Université Washington de Saint-Louis.

Résultats

Durant la période couverte par la présente étude, 815 patients ont présenté un toxidrome anticholinergique. Parmi ces patients, 386 (47,4 %) n'ont pas reçu de traitement spécifique et seulement 101

(12,4 %) ont reçu de la physostigmine. La catégorie des antipsychotiques a été retirée des analyses étant donné que sur les vingt-deux patients (2,7 %) ayant reçu des antipsychotiques, un seul (< 0,1 %) n'avait reçu que des antipsychotiques. Les patients ayant reçu uniquement de la physostigmine ont été intubés moins souvent que les patients ayant reçu les autres traitements (1,9 % contre 8,4 %, rapport de cotes 0,21 IC95 % 0,05-0,87). Par contre, lors du traitement avec de la physostigmine,

utilisée seule ou en combinaison, la proportion de cas de rhabdomyolyse était plus élevée (6,4 % contre 2,3 %, rapport de cotes 2,84 IC95 % 1,28-6,30). D'un autre côté, les patients traités avec des benzodiazépines, utilisées seules ou en combinaison, étaient intubés plus souvent (rapport de cotes 2,21 IC95 % 1,32-3,68), mais lors du recours aux benzodiazépines uniquement, il y avait moins de rhabdomyolyse (rapport de cotes 0,05 IC95 % 0,003-0,74).

Tableau 1 Rapports de cotes des objectifs primaires

Intervention	Intubation	Rhabdomyolyse
Physostigmine seule	0,21 IC 95 % 0,05-0,87	2,19 IC95 % 0,85-5,59
Benzodiazépine seule	1,86 IC95 % 1,11-3,13	0,05 IC95 % 0,003-0,74
Combinaison	1,75 IC95 % 0,83-3,71	2,56 IC95 % 0,94-7,02
Physostigmine seule ou en combinaison	0,73 IC95 % 0,38-1,45	2,84 IC95 % 1,28-6,30
Benzodiazépine seule ou en combinaison	2,21 IC95 % 1,32-3,68	0,39 IC95 % 0,14-1,03

Les substances soupçonnées d'avoir été ingérées étaient très variées allant de substances à effets anticholinergiques et à autres effets (mixtes), ou à effets inconnus (antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, antiépileptiques, « mixtes », « inconnus » et « autres ») à des substances ayant un effet plus ciblé, principalement anticholinergique (antihistaminiques, plantes contenant des alcaloïdes anticholinergiques, benzotropine et cyclobenzaprine). La population a été stratifiée selon les agents causaux. Le groupe de patients ayant ingéré des substances à effets mixtes a reçu de la physostigmine 15,1 % du temps par rapport au groupe ayant ingéré des substances à effets anticholinergiques, qui a reçu de la physostigmine 26,6 % du temps ($p < 0,001$). De plus, 23 des 44 patients qui avaient consommé de la cyclobenzaprine ont reçu de la physostigmine contrairement à 4 des 57 patients qui avaient pris des antidépresseurs tricycliques.

Parmi les 47 centres mentionnés dans la base de données, 29 ont rapporté avoir eu recours à la physostigmine. Cependant, 4 sites ont effectué 63 % de toutes les administrations de physostigmine.

Discussion

L'intoxication par des substances ayant des effets anticholinergiques est encore présente de nos jours. La mnémonique suivante aide les professionnels de la santé à se rappeler la présentation classique de ce toxidrome : *blind as a bat* (mydriase), *red as a beet* (vasodilatation), *hot as a hare* (hyperthermie), *dry as a bone* (anhidrose), *mad as a hatter* (hallucinations/agitation), *bloated as a toad* (iléus, rétention urinaire) *and the heart runs alone* (tachycardie). Une étude rétrospective portant sur 52 patients, publiée en 2000, a montré que le traitement avec de la physostigmine occasionnait moins de complications que le recours aux benzodiazépines seules et permettait un meilleur contrôle du delirium⁽³⁾. Le groupe de patients traités avec de la physostigmine semblait inclure moins d'individus nécessitant une intubation, mais, comme tous les groupes étudiés étaient de petite taille, aucune conclusion définitive ne peut être formulée concernant l'effet de la physostigmine dans la réduction de la nécessité d'intuber les patients afin de protéger leurs voies respiratoires, intubation étant nécessaire en raison d'un état de conscience altéré.

La présente étude de Watkins et collab. est intéressante, car, au lieu de se concentrer seulement sur l'effet de la physostigmine sur le contrôle de l'agitation, elle se penche sur son efficacité à mitiger les conséquences les plus sérieuses du toxidrome anticholinergique, soit l'intubation visant à protéger les voies respiratoires et la rhabdomyolyse. Le contrôle de l'agitation à l'aide de la physostigmine ne se fait pas par l'intermédiaire du système GABA, en contraste avec le mode d'action des benzodiazépines, ce qui semble se traduire par une diminution des intubations lorsqu'elle est utilisée seule. Par contre, la physostigmine n'ayant pas d'effet sur le tonus ou la contraction musculaire, elle semble être associée à une absence d'effet protecteur ou positif lors de l'apparition de la rhabdomyolyse, alors que les benzodiazépines en diminuent l'incidence.

Toutefois, il existe de nombreuses limites à cette étude. Sa nature rétrospective restreint les informations à propos des patients, des interventions ainsi que des résultats. Peu de patients en tout ont été traités avec la physostigmine ou des benzodiazépines. Il aurait été intéressant d'avoir plus de détails sur les patients qui n'ont pas été traités avec l'une ou l'autre de ces molécules. Comme presque la moitié des patients n'a pas été soignée au moyen de l'une ou l'autre des options thérapeutiques comparées, le fait de connaître le nombre d'intubations et de cas présentant une rhabdomyolyse dans ce groupe aurait grandement facilité l'évaluation de l'efficacité de la physostigmine et des benzodiazépines.

Il serait intéressant d'instaurer un protocole d'utilisation de la physostigmine afin de standardiser la pratique dans les hôpitaux collaborant à la mise à jour de la base de données *Tox/C*. En effet, puisque la majorité des cas où il y a eu recours à la physostigmine (cas qui sont enregistrés dans la base de données *Tox/C*) provient d'un petit nombre de centres, cette concentration de cas peut influencer la généralisation des résultats. Les centres se servant de *Tox/C* peuvent observer une pratique similaire. À tout le moins, il existe probablement une pratique semblable en ce qui concerne les cas d'un même milieu vus par la même équipe. Étant donné que la fréquence des intoxications par des substances anticholinergiques ne paraît pas différente d'un endroit à l'autre, il faudrait que l'inscription dans la base de données *Tox/C* soit répartie plus également entre les centres participants afin d'évaluer si les pratiques sont homogènes ou non homogènes en matière de choix de

traitement ou de décisions cliniques menant à des intubations.

Par ailleurs, comme les auteurs de cette étude le mentionnent dans leur discussion, la cardiotoxicité associée aux substances anticholinergiques demeure inquiétante surtout lors de l'ingestion d'antidépresseurs tricycliques. Il est préférable d'évaluer la fréquence cardiaque et la durée du complexe QRS sur l'électrocardiogramme avant d'administrer de la physostigmine même si les cas d'asystolie lors de son administration chez des patients souffrant d'intoxications aiguës par des antidépresseurs tricycliques sont controversés⁽⁴⁻⁶⁾. Il est habituellement recommandé de ne pas administrer de physostigmine en présence de bradycardie importante ou de prolongation du complexe QRS afin d'éviter le risque d'arythmies fatales. Il aurait été intéressant que les auteurs rapportent les valeurs d'intérêt sur les électrocardiogrammes des patients de leur étude.

Conclusion

Le recours à la physostigmine pour soigner les patients intoxiqués par des substances anticholinergiques semble efficace en vue de diminuer la fréquence d'intubation lorsque le delirium et l'agitation rendent l'utilisation de benzodiazépines nécessaire et lorsque l'électrocardiogramme est satisfaisant en vue d'éliminer un trouble de conduction ou une toxicité des canaux sodiques. Il demeure important de bien choisir le contexte où cette approche sera priorisée.

Toxiquiz

Lequel des énoncés suivants est vrai?

Chez les patients intoxiqués par des anticholinergiques :

- A. l'utilisation d'une benzodiazépine seule ou en combinaison diminue la fréquence de rhabdomyolyse.
- B. le recours à la physostigmine seule augmente la fréquence de rhabdomyolyse.
- C. l'usage de la physostigmine seule diminue la fréquence de l'intubation.
- D. l'emploi d'une benzodiazépine seule diminue la fréquence de l'intubation.

- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

- 4) Slovis TL, Ott JE, Teitebaum DT, Lipscomb W. Physostigmine therapy in acute tricyclic antidepressant poisoning. *Clin Toxicol.* 1971;4(3):451-9.
- 5) Pentel P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med.* 1980;9(11):588-90.
- 6) Pentel P, Peterson C. Authors' reply: physostigmine and asystole. *Annals of Emergency Medicine.* 1981;10(4):229-30.

Pour toute correspondance

Éric Villeneuve
Département de pharmacie
Centre universitaire de santé McGill
1001, boulevard Décarie
Montréal (Québec) H4A 3J1
Téléphone : 514 934-1934, poste 42760
Télécopieur : 514-934-8329
Courriel : eric.villeneuve@muhc.mcgill.ca

Références

- 1) Frascogna N. Physostigmine: is there a role for this antidote in pediatric poisonings? *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(2):201-5.
- 2) Watkins JW, Schwarz ES, Arroyo-Plasencia AM, Mullins ME, on behalf of the Toxicology Investigators Consortium investigators. The use of physostigmine by toxicologists in anticholinergic toxicity. *J Med Toxicol.* 2015;11(2):179-84.
- 3) Burns MJ, Linden CH, Graudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med.* 2000;35(4):374-81.

Revue de la littérature

Idarucizumab : antidote spécifique du dabigatran

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.
Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Pierre Olivier Monast, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill

Résumé

Jusqu'à maintenant, les nouveaux anticoagulants oraux n'avaient aucun antidote spécifique dans le cas d'un surdosage ou de la présence de saignements, ou encore pour renverser leur effet anticoagulant lors d'une chirurgie urgente. Cet article présente les données disponibles à ce jour sur le premier antidote du dabigatran récemment commercialisé, c'est-à-dire l'*idarucizumab*. Selon les données recueillies au cours de la rédaction de la présente revue de la littérature portant sur cet antidote, il ne semblait pas justifié à ce moment d'en recommander d'emblée l'administration aux patients se présentant en centre hospitalier en raison de la prise intentionnelle de surdoses de dabigatran ou d'une exposition non intentionnelle à ce médicament lorsqu'il n'y a pas de saignement majeur. L'*idarucizumab* est particulièrement intéressant pour renverser le plus rapidement possible l'anticoagulation suivant la prise de dabigatran étexilate chez les patients devant subir une chirurgie d'urgence ou encore présentant des saignements majeurs. Toutefois, des études avec des résultats cliniques sont nécessaires, car, pour l'instant, les études chez l'humain ne rapportent que des résultats analytiques.

Introduction

La warfarine et le nicoumalone ont été pendant plusieurs décennies les seuls anticoagulants oraux utilisés en thérapeutique. Puisque ces médicaments agissent comme inhibiteurs de la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, l'administration orale ou parentérale d'un supplément de vitamine K peut être envisagée pour renverser leur effet anticoagulant⁽¹⁾. Depuis 2008, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont été homologués au Canada. Il s'agit du dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) ainsi que du rivaroxaban et de

l'apixaban, des inhibiteurs directs et spécifiques du facteur Xa. Les NACO ont, entre autres, comme avantages d'avoir un effet anticoagulant prévisible et de ne pas nécessiter de suivi régulier des résultats de laboratoire, comparativement par exemple à la warfarine. Toutefois, un antidote spécifique aux NACO doit être disponible dans le cas d'un surdosage ou de la présence de saignements ou encore pour renverser l'anticoagulation lors d'une chirurgie urgente, par exemple à la suite d'un traumatisme.

Plusieurs antidotes spécifiques des NACO ont été mis au point, tels l'*idarucizumab*, le ciraparantag et l'*andexanet alfa*⁽²⁾. Plus particulièrement, l'*idarucizumab* (Praxbind^{MD}) est un fragment d'un anticorps monoclonal de souris humanisé qui se lie spécifiquement au dabigatran et le neutralise, et ce, avec une affinité de liaison qui est environ 350 fois supérieure à celle qu'a la thrombine pour le dabigatran⁽³⁾. En 2014, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a octroyé à l'*idarucizumab* le *Breakthrough Therapy Designation*, et lui a accordé en juin 2015 un processus accéléré de révision afin qu'une décision à son propos soit rendue à l'automne de la même année^(4,5). Il est également soumis à un processus accéléré de révision auprès de l'Agence européenne des médicaments ainsi que de Santé Canada⁽⁶⁾. La FDA a finalement approuvé l'*idarucizumab* en octobre 2015, et une réponse est également attendue de Santé Canada en décembre 2015. L'objectif de cet article est de présenter les données disponibles à ce jour sur le premier antidote commercialisé contre le dabigatran, c'est-à-dire l'*idarucizumab*.

Méthodologie

En août 2015, une revue de la littérature scientifique sur l'*idarucizumab* a été effectuée à l'aide de la plateforme OVIDSP. Les bases de données interrogées à l'aide du principal mot clé *idarucizumab* sont *Embase*, *Premedline* et *Medline*, et la période prise en compte s'étend du 1^{er} janvier 2010 au 31 juillet 2015. Afin qu'un article soit inclus à la revue de la littérature, ce dernier devait présenter les résultats d'études *in vitro*, *ex vivo*, animales ou chez les humains. Les articles publiés en langue française ou anglaise ont été retenus. En tout, 56 articles ont été répertoriés au cours de la recherche initiale. Les articles non pertinents, en langues étrangères ou provenant de revues ont été exclus. Quant aux articles retenus, ils sont présentés dans cette revue.

Résultats

Études *in vitro*, *ex vivo* et animales

Schiele et collab. ont publié en 2013 la première étude sur l'idarucizumab⁽³⁾. Son objectif était de présenter des données sur l'identification, l'humanisation et la pharmacocinétique *in vitro* et *in vivo* de cet antidote. L'idarucizumab est un fragment d'un anticorps monoclonal de souris humanisé et purifié (Fab). L'affinité extraordinairement élevée de l'idarucizumab pour le dabigatran, qui est environ 350 fois plus élevée que celle de la thrombine pour ce même anticoagulant, peut être expliquée qualitativement par les données structurales de la molécule (structure cristalline). Un réseau serré d'interactions, y compris de nombreuses liaisons d'hydrogène à tous les atomes polarisés du dabigatran, contribue à la forte affinité de liaison. L'antidote imite la thrombine dans sa reconnaissance moléculaire et sa capacité de liaison avec le dabigatran. Toutefois, l'idarucizumab ne présente pas l'activité enzymatique spécifique de la thrombine et il s'est avéré avoir une activité neutre dans tous les tests de coagulation. Il se lie donc de façon sélective et exclusive aux molécules de dabigatran, neutralisant ainsi leur effet anticoagulant sans toutefois perturber les réactions en cascade de coagulation. Le complexe dabigatran-idarucizumab serait stable et ne se dissocierait pas dans le temps. Lors de leur étude *in vivo* effectuée sur des rats, les chercheurs de cette étude ont montré que des concentrations sanguines de dabigatran à l'état d'équilibre d'environ 200 ng/ml ont été neutralisées en une minute suivant l'injection intraveineuse directe de l'antidote. Cette neutralisation a été maintenue pendant 25 minutes, malgré la perfusion intraveineuse continue de dabigatran, ce qui démontre l'efficacité *in vivo* de l'inhibition de l'activité anticoagulante à des doses équimolaires d'idarucizumab.

Honickel et collab. ont évalué la capacité de deux concentrés de complexes prothrombiniques (CCP – contenant 3 ou 4 facteurs) et de l'idarucizumab à renverser *ex vivo* les effets anticoagulants du dabigatran dans une étude animale⁽⁷⁾. Douze porcs ont reçu du dabigatran étxilate par voie orale (30 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours) et du dabigatran par voie intraveineuse (0,77 mg/kg/h pendant 30 minutes, puis 0,2 mg/kg/h pendant 60 minutes). Par la suite, on leur a infligé des traumatismes (fractures bilatérales du fémur et entaille au foie). Six porcs ont reçu l'association

d'acide tranexamique et d'un concentré de fibrinogène (groupe 1) 12 minutes après les lésions traumatiques, tandis que les six autres ont reçu un placebo (groupe 2, salin). Les CCP (30 et 60 U/kg) et l'idarucizumab (30 et 60 mg/kg) ont été ajoutés à des échantillons de sang *ex vivo* des deux groupes. La coagulation a été évaluée par plusieurs tests de coagulation. Tous les paramètres de la coagulation ont été modifiés après la perfusion intraveineuse de dabigatran (concentrations plasmatiques : 442 +/- 138 ng/ml). Les deux types de CCP ont majoritairement ou complètement renversé les effets du dabigatran sur les paramètres thromboélastomériques (temps de coagulation, temps de formation de caillots) et sur le temps de prothrombine (TP), mais pas sur le temps de céphaline activée (TCA). De son côté, l'idarucizumab a neutralisé les concentrations plasmatiques de dabigatran et a renversé les effets du médicament sur les variables de la coagulation. La production de thrombine a montré une surcorrection dose-dépendante suivant l'ajout de CCP, ce qui implique que des concentrations élevées de thrombine sont nécessaires pour surmonter la coagulopathie induite par le dabigatran. En revanche, le traitement par l'idarucizumab a montré que la production de thrombine est revenue aux concentrations de base. À la suite d'un traumatisme, une thérapie combinant l'acide tranexamique et un concentré de fibrinogène a amélioré la correction des paramètres de la coagulation par les CCP, et a également amélioré la correction des paramètres thromboélastomériques par l'idarucizumab. À un degré similaire, tous les CCP étudiés ont eu un impact positif sur la correction des coagulopathies induites par le dabigatran ou par un traumatisme. Cette étude montre que tous les CCP ont une efficacité comparable pour renverser les effets du dabigatran. L'idarucizumab a également renversé les effets du dabigatran et, contrairement aux CCP, n'a pas été associé à une surcorrection de la production de thrombine.

Na et collab. ont étudié l'efficacité de l'idarucizumab dans un modèle animal en association avec une anticoagulation par le dabigatran⁽⁸⁾. Un placebo ou du dabigatran étxilate a été injecté par voie intrapéritonéale à des souris à des doses de 4,5 ou de 9 mg/kg (équivalent à environ 7,2 ou 14,3 mcmol/kg), ou de la warfarine était administrée par voie orale pendant 72 heures afin d'obtenir un ratio normalisé international (RNI) de 3,5 à 6. Une heure plus tard, une injection

intrastriale de collagénase induisait une hémorragie intracérébrale. L'idarucizumab ou le placebo (salin) était injecté par voie intraveineuse 30 minutes après l'hémorragie à des doses de 8 ou de 16 mcg/kg. L'injection intrapéritonéale a augmenté le volume moyen de l'hématome après 24 heures de manière significative chez les animaux anticoagulés par rapport à ceux qui ne l'étaient pas. L'idarucizumab a limité l'élargissement de l'hématome causé par les deux doses de dabigatran éxetilate, sans toutefois avoir d'effets sur celui causé par la warfarine. L'efficacité de l'idarucizumab a également été démontrée lorsque le sang contenu dans l'hémisphère où s'était produite l'hémorragie a été analysé à l'aide d'une technique de photométrie à l'hémoglobine. Pour modéliser la mortalité élevée des hémorragies intracérébrales induites par le dabigatran, les chercheurs ont alors augmenté la dose de collagénase de certaines souris pour obtenir un taux de mortalité de 80 % à 7 jours. L'administration d'une dose équimolaire d'idarucizumab a permis de réduire ce taux à 42 %. Cette étude montre que l'idarucizumab neutralise non seulement de manière dose-dépendante l'anticoagulation systémique du dabigatran et l'élargissement d'un hématome intracérébral, mais aussi réduit la mortalité dans un modèle animal.

Des résultats complémentaires n'ont cependant été présentés que sous la forme de résumés dans des congrès internationaux. Selon une étude où les chercheurs avaient recours à la circulation *in vitro* de sang humain, l'idarucizumab restaure pleinement les altérations induites par le dabigatran sur les dépôts de plaquettes et la couverture de fibrine sur les vaisseaux sanguins endommagés⁽⁹⁾. De plus, il diminue de manière dose-dépendante la perte sanguine moyenne lors d'un traumatisme subi par des porcs auxquels le dabigatran a été administré afin de maintenir des concentrations plasmatiques supratherapeutiques⁽¹⁰⁾. La demi-vie de l'idarucizumab était de 3,2 +/- 0,1 h chez les porcs en choc hémorragique, et l'administration de solutions de remplissage volumique (Lactate de Ringer, HES, globules rouges) n'aurait pas interféré dans la liaison entre le dabigatran et l'idarucizumab⁽¹¹⁾.

Études chez les humains

Les études chez les humains présentées dans cette revue sont financées par le fabricant, puisque l'idarucizumab était commercialisé depuis peu au moment d'écrire ces lignes. L'étude de phase I, menée

par Glund et collab., a été divisée en deux étapes. La première étape consistait en une étude randomisée contrôlée chez 110 sujets sains ayant pour but de vérifier l'innocuité de l'idarucizumab comparativement à celle du placebo ainsi que de connaître les paramètres pharmacocinétiques du médicament et ses effets sur les différents tests de coagulation⁽¹²⁾. L'étape 2, quant à elle, a permis d'évaluer l'innocuité ainsi que le potentiel de retour à la normale des différents tests de coagulation chez 47 sujets sains prenant du dabigatran⁽¹³⁾. Les sujets inclus dans les deux phases de l'étude n'ont pas développé d'effets indésirables considérés comme graves, tant avec la perfusion intraveineuse continue qu'avec l'administration intraveineuse rapide. L'incidence d'effets indésirables a été similaire entre les sujets recevant l'idarucizumab et ceux recevant le placebo. Aucune réaction immunogène n'a été observée par l'intermédiaire de recherches d'anticorps anti-idarucizumab. Un constat important est l'absence d'impact sur les tests de coagulation lors de la prise d'idarucizumab chez des sujets ne prenant pas d'anticoagulants. Lorsqu'il est employé chez des sujets anticoagulés prenant du dabigatran, l'idarucizumab renverse l'anticoagulation de façon dose-dépendante. À des doses supérieures ou égales à 2 g, l'idarucizumab a su ramener à la normale et de façon soutenue le temps de thrombine diluée (dTT), considéré comme le test validé le plus sensible pour le monitoring du dabigatran⁽¹⁴⁾. Le même constat est observé dans le cas du test de coagulation à l'écarine (ECT) avec des doses d'idarucizumab supérieures ou égales à 4 g.

L'étude de phase 3 RE-VERSE AD (*REVERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*) a dernièrement attiré l'attention suivant la publication récente de résultats préliminaires⁽¹⁵⁾. Cette étude de cohorte prospective multicentrique de Pollack et collab. est une analyse intérimaire incluant 90 patients. Le recrutement est toujours en cours, et on planifie inclure en tout 300 patients provenant de plus de 400 centres hospitaliers. Les sujets ont été divisés en deux groupes : le groupe A est composé de sujets adultes prenant du dabigatran, qui ont des saignements actifs importants nécessitant une neutralisation de son effet anticoagulant, tandis que les sujets adultes prenant du dabigatran nécessitant une chirurgie urgente ont été inclus dans le groupe B. Tous les sujets ont reçu 5 g d'idarucizumab administrés en deux perfusions intraveineuses directes consécutives de 2,5 g chacune. L'objectif primaire de

l'étude est de trouver le pourcentage maximal de neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran, basé sur le dTT ou l'ECT. Le choix du devis observationnel plutôt que du traditionnel essai randomisé contrôlé s'explique par l'absence de traitement démontré comme étant efficace pour renverser l'effet du dabigatran et pouvant agir comme comparateur dans ce genre d'étude. De plus, comme la condition à traiter, soit les saignements importants, peut mener à des complications graves ou au décès, il n'aurait pas été éthiquement envisageable de réaliser une étude qui compare un antidote à un placebo. Le patient moyen de l'étude est âgé de 76 ans, est d'origine caucasienne et prend des doses réduites de dabigatran de 110 mg par voie orale deux fois par jour en raison d'une fibrillation auriculaire. Le temps moyen depuis la dernière prise de dabigatran est de 15,4 heures. Peu d'information est disponible quant à la gravité de l'état initial du patient pouvant justifier l'usage de l'idarucizumab. Seize patients étaient hémodynamiquement instables au moment du recrutement. On a observé un pourcentage médian maximal de neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran de 100 % (IC 95 % : 100-100). Il n'est pas mentionné dans l'étude la proportion de sujets chez qui ce calcul est effectué avec le dTT ou l'ECT, ou chez combien de sujets les deux tests de coagulation ont été renversés complètement grâce à l'idarucizumab. Au moment où les patients ont commencé à participer à cette étude, la valeur de dTT était dans les limites de la normale chez 22 d'entre eux (24 %), et l'ECT était normal chez 9 autres patients (10 %). Ces patients ont cependant été exclus de l'analyse primaire. Dans les 24 heures suivant l'administration de l'idarucizumab, les valeurs de dTT étaient sous la limite supérieure de la normale pour 90 % des patients du groupe A et 81 % des patients du groupe B, comparativement à 72 % des patients du groupe A et à 54 % des patients du groupe B en ce qui concerne l'ECT. On observe également un effet plus marqué de l'idarucizumab sur le dTT par rapport à son effet sur l'ECT, bien que l'impact clinique de cette différence entre les deux tests reste à

démontrer. Quatre heures suivant l'administration de l'antidote, c'est 96,5 % des patients qui avaient atteint des concentrations plasmatiques de dabigatran libre près du seuil de détection. Cependant, deux patients avaient des concentrations plasmatiques bien au-delà des valeurs thérapeutiques normalement observées. Le temps médian de retour à l'hémostase, selon le jugement du clinicien, était de 11,4 heures chez les sujets du groupe A. Le temps de retour à l'hémostase n'a néanmoins pu être déterminé que chez le quart des sujets inclus dans ce groupe. En tout, 18 patients sont décédés, et 5 de ces décès sont imputables à une hémorragie fatale. L'idarucizumab a donc échoué à stopper le saignement assez rapidement pour prévenir le décès chez au moins 5,6 % des sujets. En tout, 5 sujets ont subi un événement thrombotique parmi tous les sujets ayant reçu l'idarucizumab. Un sujet a développé une embolie pulmonaire ainsi qu'une thrombose veineuse profonde deux jours après avoir reçu l'antidote, tandis que tous les autres événements thrombotiques subis par les patients sont survenus plus d'une semaine après l'administration de l'idarucizumab. Le seul décès relié aux événements thrombotiques est survenu 26 jours après l'administration de l'idarucizumab, à la suite d'un accident vasculaire cérébral d'origine ischémique. Aucune anticoagulation n'avait été reprise chez les 5 sujets au moment où la complication s'est produite, ce qui laisse croire que la condition prothrombotique sous-jacente préalable chez ces sujets pourrait être en cause, surtout en considérant également la chronologie des événements par rapport au moment où l'antidote a été administré. Chez les 51 sujets du groupe A, près de 65 % ont reçu au moins un produit sanguin; 27,5 % des sujets ont reçu au moins une transfusion de plasma frais congelé; 11,8 %, des plaquettes et un peu moins de 8 %, de l'acide tranexamique. Aucun sujet n'a reçu de concentré de facteurs de coagulation.

Un résumé des études chez les humains est présenté au tableau 1.

Tableau 1 Résumé des études chez les humains portant sur l'idarucizumab

Auteur, année (référence)	Méthodologie (devis, n, caractéristiques des sujets, paramètres étudiés)	Interventions	Principaux résultats
Glund et collab., 2015 ⁽¹²⁾ <i>Étape 1</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude randomisée contrôlée en double aveugle – étude de phase 1 (étape 1) ▪ n = 110 ▪ Hommes 18-45 ans en bonne santé ▪ Paramètres étudiés : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre de sujets aux prises avec un effet indésirable ▪ Développement d'anticorps anti-idarucizumab ▪ Paramètres pharmacocinétiques (AUC_{0-∞}, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}) ▪ Paramètres pharmacodynamiques (dTT, ECT, TT, TCA, ACT) 	<p>10 groupes avec perfusion IV d'idarucizumab sur 1 heure (20 ; 60 ; 200 ; 600 mg, 1,2 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 g) ou placebo</p> <p>3 groupes avec perfusion IV directe d'idarucizumab sur 5 minutes (1 ; 2 ; 4 g) ou placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence de différence cliniquement significative entre les effets indésirables de l'idarucizumab et du placebo ▪ Absence d'effet sur les paramètres de coagulation ▪ Absence de formation de nouveaux anticorps anti-idarucizumab
Glund et collab., 2015 ⁽¹³⁾ <i>Étape 2</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude randomisée contrôlée en double aveugle – étude de phase 1 (étape 2) ▪ n = 47 ▪ Hommes 18-45 ans en bonne santé ▪ Objectif primaire : incidence d'effets indésirables ▪ Objectifs secondaires : retour à la normale du dTT, du ECT, du TCA et du TT 	<p>Tous les sujets ont reçu dabigatran 220 mg par voie orale 2 fois par jour durant 3 jours au moment où les sujets ont commencé à participer à l'étude</p> <p>Groupe A : Idarucizumab 1 g IV sur 5 minutes ou placebo Groupe B : Idarucizumab 2 g IV sur 5 minutes ou placebo Groupe C : Idarucizumab 4 g IV sur 5 minutes ou placebo Groupe D : Idarucizumab 5 g IV sur 5 minutes, suivi d'une dose supplémentaire de 2,5 g IV sur 5 minutes ou placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence d'effets indésirables graves ▪ Absence de différence significative sur l'incidence d'effets indésirables entre les différents groupes ▪ Retour à la normale des paramètres de coagulation avec toutes les doses d'idarucizumab

Tableau 1 Résumé des études chez les humains portant sur l'idarucizumab (suite)

Auteur, année (référence)	Méthodologie (devis, n, caractéristiques des sujets, paramètres étudiés)	Interventions	Principaux résultats
Pollack et collab., 2015 ⁽¹⁵⁾ <i>Résultats préliminaires de l'étude RE-VERSE AD</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de cohorte prospective – étude de phase 3 ▪ n = 90 (analyse préliminaire) ▪ Adultes prenant du dabigatran se présentant avec des saignements incontrôlables ou menaçant leur vie (groupe A, n = 51), ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente (groupe B, n = 39) ▪ Âge médian : 76,5 ans ▪ Objectif primaire : pourcentage maximal de neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran, basé sur le dTT ou le ECT ▪ Objectif secondaire : retour de l'hémostase selon le jugement du clinicien 	Idarucizumab total 5 g, soit 2,5 g administrés en 2 bolus IV directs consécutifs (vitesse d'administration non spécifiée), pour tous les sujets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage maximal de neutralisation de l'effet anticoagulant médian = 100 %; IC95 [100-100] ▪ Temps de retour à l'hémostase médian = 11,4 h groupe A ▪ Hémostase normale périopératoire chez 33/36 sujets dans le groupe B ▪ Hémostase périopératoire légèrement anormale chez 2 sujets ▪ Hémostase périopératoire modérément anormale chez 1 sujet ▪ 5 événements thrombotiques en tout (aucun de ces patients n'avait repris d'agent anticoagulant) ▪ 1 seul événement thrombotique < 72 h après la prise de l'idarucizumab

Légende : AUC_{0-∞} : aire sous la courbe du temps 0 à l'infini; ACT : temps de coagulation activée; C_{max} : concentration plasmatique maximale; dTT : temps de thrombine diluée; ECT : temps de coagulation par l'écarine; IV : intraveineuse; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre le C_{max}; TCA : temps de céphaline activée; TT : temps de thrombine.

Deux autres études n'ont été présentées que sous la forme de résumés dans des congrès internationaux^(16,17). La première conclut que l'administration de 5 g ou de deux doses consécutives de 2,5 g d'idarucizumab procure une neutralisation durable de l'anticoagulation induite par le dabigatran chez des sujets sains, peu importe leur âge (intervalle non précisé, mais cette étude mentionne des personnes âgées) ou leur fonction rénale – évaluée jusqu'à 30-60 ml/min, mais pas plus faible⁽¹⁶⁾. De plus, l'anticoagulothérapie par le dabigatran éxétilate pourrait être reprise 24 heures après l'utilisation de l'idarucizumab⁽¹⁶⁾. Quant à la deuxième étude, elle conclut à un renversement de l'inhibition de la formation de fibrine par l'idarucizumab au pourtour des plaies chez des volontaires sains qui ont reçu du dabigatran éxétilate⁽¹⁷⁾.

Discussion

Le dabigatran est un anticoagulant oral qui a un mécanisme d'action différent de ceux des autres NACO. Il agit comme inhibiteur compétitif direct de la thrombine. La formulation orale est commercialisée sous la forme

d'une prodrogue, le dabigatran éxétilate, dans des capsules de 110 et de 150 mg⁽¹⁸⁾. Le dabigatran éxétilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase que l'on trouve dans le plasma et dans le foie⁽¹⁸⁾. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 12 à 17 heures⁽¹⁸⁾. L'administration de dabigatran devrait être évitée chez les patients ayant une fonction rénale inférieure à 30 ml/min⁽¹⁸⁾. Il y aurait un risque accru de toxicité lorsque le dabigatran est combiné à d'autres médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P ou encore qui en sont des substrats importants⁽¹⁸⁾. Selon l'étude RE-LY, le risque d'hémorragie et d'accident vasculaire cérébral d'origine ischémique a été corrélé avec les concentrations plasmatiques de dabigatran⁽¹⁹⁾. L'âge serait la covariable la plus importante à considérer, et la dose de dabigatran devrait être adaptée aux caractéristiques du patient afin d'avoir un rapport-bénéfice : risques plus favorable⁽¹⁹⁾. Il n'est pas nécessaire de cesser la prise du dabigatran avant une intervention médicale considérée comme à très faible risque de saignement (ex. : nettoyage dentaire, chirurgie parodontale, biopsie de la peau,

chirurgie de la cataracte, endoscopie sans biopsie). Toutefois, il est recommandé de cesser la prise de dabigatran 1 à 2 jours avant une intervention médicale considérée comme à faible risque de saignement (ex. : laparoscopie, coronarographie, implantation d'un cardiostimulateur ou d'un défibrillateur) et 2 à 3 jours avant une intervention médicale considérée comme à risque intermédiaire (ex. : toute autre chirurgie intra-abdominale, intrathoracique, orthopédique ou vasculaire) ou élevé de saignement (ex. : chirurgie neurologique, remplacement valvulaire, prostatectomie, remplacement total de la hanche ou du genou)⁽²⁰⁾. En plus de ces recommandations, il serait préférable d'arrêter la prise du médicament une journée plus tôt si la fonction rénale est de 30 à 50 ml/min, et deux jours plus tôt si elle est inférieure à 30 ml/min⁽²⁰⁾.

L'idarucizumab est le premier antidote spécifique du dabigatran à être commercialisé. À titre de médicament antidotique, il comporte plusieurs avantages selon les études publiées jusqu'à maintenant : est déjà sous forme de solution injectable (50 mg/ml), s'administre en perfusion intraveineuse rapide en 5 minutes, se lie fortement et uniquement au dabigatran, neutralise rapidement les effets anticoagulants du dabigatran, n'a pas d'activité procoagulante et peu d'effets indésirables. Toutefois, cet antidote ne convient qu'au dabigatran et non pas aux autres NACO, ce qui est son principal inconvénient. De plus, les études ne se limitent actuellement qu'à des résultats analytiques.

Selon les résultats préliminaires de l'objectif primaire de l'étude RE-VERSE AD, l'idarucizumab reçoit une note parfaite avec un taux de neutralisation de l'effet anticoagulant de 100 %. Le clinicien doit cependant garder à l'esprit qu'il s'agit en fait d'un résultat analytique qui ne dicte pas nécessairement le devenir clinique du patient. Est-ce vraiment nécessaire cliniquement de renverser 100 % de l'activité anticoagulante dans tous les cas? Alors que la presque totalité des sujets avait des concentrations plasmatiques de dabigatran indécélables 4 heures suivant l'administration de l'idarucizumab, cela était seulement le cas de 79 % d'entre eux 24 heures suivant la prise de l'antidote. Ces résultats, tout comme la diminution de l'effet sur le dTT et l'ECT après 24 heures mentionnée dans les résultats, suscitent un questionnement quant à la durée d'action réelle de l'antidote. Les auteurs n'expliquent pas ou ne commentent pas cette perte d'efficacité. Une hypothèse

pour expliquer ces observations pourrait être une perte de liaison entre l'idarucizumab et le dabigatran avec le temps ou encore une absorption intestinale de dabigatran étexilate retardée. Quoi qu'il en soit, ces données amènent à se questionner sur la nécessité d'administrer de nouveau l'antidote, en particulier aux sujets chez lesquels le temps de demi-vie est augmenté, par exemple à l'insuffisant rénal. D'ailleurs, deux sujets du groupe B avaient des concentrations plasmatiques suprathérapeutiques de dabigatran 4 heures suivant l'administration de l'idarucizumab. Aucun détail sur les concentrations de base présentes avant la neutralisation ni sur le devenir clinique de ces patients n'est disponible. Ces données laissent cependant planer un doute quant à l'efficacité de l'idarucizumab en situation d'intoxication grave par le dabigatran et quant à la dose à utiliser dans ce genre de situation. On peut également s'interroger sur l'existence d'une possible résistance à l'idarucizumab. Les critères d'inclusion dans l'étude, quoiqu'ils soient définis adéquatement dans le protocole, demeurent subjectifs et dépendent du jugement du clinicien, particulièrement en ce qui concerne les sujets du groupe A. Peu d'information sur la gravité du saignement et l'état des patients au moment où ils ont commencé à participer à l'étude est disponible. On peut donc se poser des questions sur l'homogénéité des patients inclus dans l'étude et se demander si l'usage de l'idarucizumab était vraiment indiqué chez ces patients. D'ailleurs, près du quart des sujets inclus dans l'étude avaient un temps de thrombine diluée dans les limites de la normale au moment où ils ont reçu l'antidote.

Le Centre antipoison du Québec (CAPQ) reçoit depuis 2012 environ 30 appels par année concernant des intoxications potentielles par des médicaments pouvant comprendre, entre autres, le dabigatran étexilate. Sur 80 appels reçus entre 2012 et 2015, plus de 90 % concernaient des erreurs thérapeutiques faites par le patient (ex. : double dose). Parmi les quelques cas d'ingestion volontaire de doses variant de 770 à 4 500 mg de dabigatran étexilate, aucun patient n'a présenté de saignements. Selon le protocole de traitement actuel du CAPQ, tout enfant (peu importe la dose ingérée) ou tout adulte ayant ingéré une dose supérieure à trois fois la dose thérapeutique unitaire usuelle, c'est-à-dire plus de trois capsules, devrait être dirigé vers un centre hospitalier afin d'être observé et d'obtenir un suivi de ses paramètres de coagulation. Cette recommandation est basée, entre autres choses,

sur l'étude de Stevenson et collab. Ces derniers rapportent une série de cas d'exposition au dabigatran éxexilate ou au rivaroxaban répertoriée par le centre antipoison de Californie de janvier 2011 à juillet 2013⁽²¹⁾. Aucun des patients ayant reçu par erreur une dose supplémentaire de dabigatran éxexilate n'a mentionné de saignements ou d'effets indésirables. Sur 37 cas d'intoxication par le dabigatran, 4 faisaient suite à un surdosage volontaire de dabigatran éxexilate variant de 1 800 à 3 900 mg. Un seul de ces quatre patients a présenté des saignements qui étaient mineurs. De plus, les paramètres de coagulation ne semblaient pas être en corrélation avec les saignements. Quant aux deux décès reliés au dabigatran, ils concernent plutôt l'utilisation chronique de dosages thérapeutiques. L'administration de charbon de bois activé dans les 2 heures suivant l'ingestion devrait être envisagée. Selon certains auteurs, l'hémodialyse intermittente pourrait être envisagée comme mesure d'épuration extracorporelle du dabigatran. Toutefois, il semble qu'un traitement de 4 heures serait insuffisant pour retrouver des concentrations plasmatiques subthérapeutiques de dabigatran, et ce, malgré une fonction rénale normale⁽²²⁾.

Conclusion

L'arrivée d'un premier antidote à l'un des NACO risque de donner un brin d'espoir aux professionnels de la santé qui étaient jusqu'à présent réticents à l'idée de prescrire cette thérapie médicamenteuse à leurs patients. Le coût de l'idarucizumab sur le marché canadien n'avait pas été annoncé au moment de la rédaction de cet article. Toutefois, il serait d'environ 3 500 \$ US aux États-Unis pour une trousse contenant deux fioles de 2,5 g d'idarucizumab par 50 ml. D'autres antidotes sont en train d'être mis au point, ce qui pourrait amener éventuellement de la compétition sur le plan des prix. Malgré tout, la disponibilité d'un antidote ne doit pas remplacer la prudence et les bonnes pratiques médicales et pharmaceutiques. Les cliniciens doivent s'assurer de bien choisir les candidats pouvant entreprendre une thérapie médicamenteuse avec un NACO, de sélectionner le NACO convenant le mieux à un patient donné et la dose la plus adéquate pour ce patient. En plus de cela, les cliniciens doivent s'assurer d'avoir une gestion préopératoire optimale afin de pouvoir cesser l'administration du NACO dans les délais recommandés. Le besoin d'administrer un antidote (coûteux ou non) à un patient devant subir une chirurgie

élective serait un indicateur de mauvaise gestion préopératoire. Selon les données actuellement disponibles sur l'idarucizumab, cet antidote est d'intérêt, car il peut renverser rapidement l'anticoagulation suivant la prise de dabigatran. Il serait utile d'y avoir recours pour les patients devant subir une chirurgie d'urgence ou encore présentant des saignements majeurs (ex. : traumatisme); les autres antidotes actuellement disponibles sur le marché ne sont pas en mesure d'effectuer une neutralisation rapide des effets anticoagulants des NACO. Toutefois, il ne semble pas approprié présentement de recommander d'emblée l'administration de cet antidote à des patients se présentant en centre hospitalier en raison de la prise intentionnelle de surdoses de dabigatran ou d'une exposition non intentionnelle à ce médicament (ex. : ingestion par un enfant, erreur d'administration en centre d'hébergement), lorsqu'il n'y a pas de saignement majeur.

Toxiquiz

Veillez indiquer lequel des énoncés suivants est vrai à propos de l'étude RE-VERSE AD.

- A. Il s'agit d'une analyse intérimaire d'une large étude randomisée contrôlée multicentrique dont le recrutement est toujours en cours.
 - B. Les patients de l'étude chez qui l'objectif primaire a été mesuré ont démontré un taux de neutralisation de l'effet anticoagulant médian de 100 %.
 - C. L'idarucizumab a légèrement augmenté l'incidence d'événements thrombotiques, tout comme cela a été démontré dans les essais cliniques de phase 1.
 - D. Bien que le nombre de décès n'ait pas été inclus *a priori* dans les résultats évalués par RE-VERSE AD, l'absence de décès chez les patients ayant reçu de l'idarucizumab renforce l'efficacité de l'antidote.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec)G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S-84S.
- 2) Enriquez A, Lip GYH, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace*. 2015.
- 3) Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554-62.
- 4) FDANews [En ligne]. Falls Church, Virginie : c2014. Boehringer Ingelheim's idarucizumab receives breakthrough therapy designation - FDANews Drug Daily Bulletin [modifié le 27 juin 2014; cité le 15 octobre 2015]. Disponible : <http://www.fdanews.com/articles/165458-boehringer-ingelheims-idarucizumab-receives-breakthrough-therapy-designation>
- 5) FDANews. [En ligne]. Falls Church, Virginie : c2014. BI gets priority review for pradaxa antidote – FDANews Drug Industry Daily. [cité le 15 octobre 2015]. Disponible : <http://www.fdanews.com/articles/170917-bi-gets-priority-review-for-pradaxa-antidote?v=preview>
- 6) Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. L'analyse intermédiaire des sous-groupes révèle que l'idarucizumab, un agent neutralisant, permet d'entreprendre rapidement une intervention chirurgicale urgente chez des patients traités par le dabigatran (Communiqués de presse). Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée [En ligne]. 2015 [cité le 15 octobre 2015]. Disponible : http://www.boehringer-ingelheim.ca/fr/section_des_nouvelles/communiqués_de_presse/2015/8Septembre20151.html
- 7) Honickel M, Treutler S, van Ryn J, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost*. 2015;113(4):728-40.
- 8) Na SY, Mracsko E, van Ryn J, Veltkamp R. Idarucizumab improves outcome in murine brain hemorrhage related to dabigatran. *Ann Neurol*. 2015;78(1):137-41.
- 9) Aréllano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, Molina P, Pino M, Diaz-Ricart M, Van Ryn J, et al. Idarucizumab fully restores dabigatran-induced alterations on platelet and fibrin deposition on damaged vessels: studies in vitro with circulating human blood. *Blood*. 2014;124(21):2878.
- 10) Grottke O, Honickel M, Ryn J, Ten Cate H, Rossaint R, Spronk H. The anticoagulant effects of dabigatran can be reversed with a specific antidote (idarucizumab) in a pig model with blunt liver injury. *Academic Emergency Medicine*. 2014;18(Suppl 1):S298.
- 11) Grottke O, Zentai C, Van Ryn J, Ten Cate H, Rossaint R, Spronk H. Binding of dabigatran to its specific antidote, idarucizumab, is not influenced by infusion solutions used during resuscitation in a porcine hemorrhagic shock model. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:97.
- 12) Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmolh M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):943-51.

- 13) Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386(9994):680-90.
- 14) Vanden Daelen S, Peetermans M, Vanassche T, Verhamme P, Vandermeulen E. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(1):95-103.
- 15) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
- 16) Glund S, Stangier J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. 54th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology – Session: 344; 8 déc 2014.
- 17) van Ryn J, Schmoll M, Pillu H, Gheyle L, Brys J, Moschetti V, et al. Abstract 18403: Effect of dabigatran on the ability to generate fibrin at a wound site and its reversal by idarucizumab, the antidote to dabigatran, in healthy volunteers: an exploratory marker of blood loss. *Circulation*. 2014;130(Suppl 2):A18403.
- 18) Pradaxa. Dans : Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.[En ligne].Burlington (ON) : Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée; 2008 [modifié le 5 juin 2015; cité le 15 octobre 2015]. Disponible : http://www.boehringer-ingelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/PradaxaPMFR.pdf.
- 19) Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-8.
- 20) CHU de Québec - Université Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Centre de santé et de services sociaux Alphonse-Desjardins – Centre hospitalier universitaire de Lévis. Guide d'utilisation - Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO). [En ligne]. Québec : CHU de Québec - Université Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Centre de santé et de services sociaux Alphonse-Desjardins – Centre hospitalier universitaire de Lévis; 2014. Disponible : http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/guide_utilisation_naco_2014-11-27.pdf
- 21) Stevenson JW, Minns AB, Smollin C, Albertson TE, Cantrell FL, Tomaszewski C, et al. An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system. *Am J Emerg Med*. 2014;32(9):1077-84.
- 22) Bouchard J, Ghannoum M, Bernier-Jean A, Williamson D, Kershaw G, Weatherburn C, et al. Comparison of intermittent and continuous extracorporeal treatments for the enhanced elimination of dabigatran. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(3):156-63.

International

Eau de Javel, polychloroisocyanurates et leurs produits de dégradation

Magali Labadie, M.D., responsable médical
Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Bordeaux, France

Sandra Sinno-Tellier, M.D.
Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

Jamel Daoudi, épidémiologiste
Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

Ingrid Blanc, M.D., responsable Mission Nationale
Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Paris, France

Patrick Nisse, M.D.
Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lille, France

* Pour le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) avec la participation des centres antipoison d'Angers, de Bordeaux, de Lille, de Lyon, de Marseille, de Nancy, de Paris, de Rennes, de Strasbourg et de Toulouse.

Résumé

Les expositions domestiques à l'eau de Javel, aux polychloroisocyanurates présents dans les produits ménagers ainsi qu'à leurs produits de dégradation en milieu acide ou ammoniacal sont fréquentes, mais elles sont peu évaluées. Une étude rétrospective concernant les cas d'exposition à ces produits enregistrés par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (France) sur une période d'un an a été réalisée. En 2011, 5 452 cas d'exposition ont été répertoriés (57 % de ces cas étaient symptomatiques), et l'âge médian des personnes exposées était de 25 ans. L'exposition était accidentelle dans 93 % des cas, dont 70 % concernaient une ingestion. Dans 33 % des cas, l'exposition concernait des enfants de moins de 5 ans; les symptômes les plus fréquents notés pour ces enfants étaient : des vomissements (59 %), de la toux (10 %) et de l'irritation oropharyngée (8 %), toutefois aucune séquelle n'a été rapportée. Chez les personnes exposées âgées de plus de 5 ans, les symptômes les plus souvent notés étaient : des douleurs et de l'irritation oropharyngées (41 %), de la toux (26 %) et des vomissements (13 %). En tout, 74 cas graves (1,3 %) ont été identifiés (70 % d'origine accidentelle et 30 % attribuables à une conduite suicidaire), néanmoins aucun décès n'a été rapporté.

Introduction

L'eau de Javel, ou *solution aqueuse d'hypochlorite de sodium*, est utilisée lors du nettoyage domestique. En France, les préparations commerciales (figure 1) ont une concentration en chlore actif de 9,6 % (doses-recharges ou berlingots concentrés de 250 ml) ou de 2,6 % (bouteilles prêtes à l'emploi). Au moment de son utilisation, l'eau de Javel est souvent diluée. Cette dilution diminue son pouvoir irritant lié au pouvoir oxydant de l'ion hypochlorite ClO^- . Il existe aussi des produits commercialisés sous forme de pastilles. Elles sont composées de polychloroisocyanurates qui, au contact de l'eau, libèrent de l'hypochlorite de sodium et de l'acide cyanurique. Enfin, les solutions aqueuses d'hypochlorite libèrent du dichlore en présence de produits acides (notamment les détartrants) et des composés chloroaminés au contact de l'ammoniac. L'ensemble de ces produits nommés produits « Javel » sont employés au sein de très nombreux foyers et cause des intoxications dont les mécanismes diffèrent selon la nature du produit considéré.

Les expositions aux produits domestiques représentent environ 30 % des appels reçus par les centres antipoison européens et 7,6 % des appels reçus par les centres antipoison américains. D'ailleurs, sur l'ensemble des appels reçus par les centres antipoison américains à propos des expositions à ce même groupe de produits, 10,4 % concernaient les enfants de moins de 5 ans^(1,2). Les produits « Javel » figurent au premier rang de ces produits et motivent 3,5 % des appels aux centres antipoison américains. Ces derniers appels représentent 25 % des expositions signalées à des produits ménagers⁽¹⁾. La majorité des études publiées souligne le caractère bénin des expositions symptomatiques dont la létalité est très faible^(1,3). Depuis 1993, aucune étude concernant exclusivement les expositions aux produits « Javel » n'a été réalisée en France à partir des expositions notées par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance – CAPTV⁽⁴⁾. Il est donc apparu opportun d'actualiser les données françaises en étudiant les cas d'exposition à ces produits, qui ont été enregistrés par les CAPTV en 2011 dans le cadre des travaux du Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) auquel participent tous les CAPTV français. Ainsi, un rapport à ce propos a été produit, et le présent article est tiré de ce rapport⁽⁵⁾. L'objectif du présent article est de décrire les cas d'exposition aux produits « Javel » en milieu

domestique ainsi que ceux attribuables au mélange inopportun de ces produits avec des produits acides ou ammoniacés.

Figure 1 Préparations commerciales d'hypochlorite de sodium et de polychloroisocyanurates vendues en France



Méthodologie

L'étude présentée ici est une étude rétrospective des cas d'exposition aux produits « Javel » enregistrés dans le système d'information des CAPTV (soit le SICAP) entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2011. Ces cas étudiés concernent les accidents survenus chez les particuliers.

La population étudiée correspond à l'ensemble des cas d'exposition humaine survenant au domicile dans un contexte professionnel ou domestique, pour lesquels au moins un agent « eau de Javel » a été codé dans le dossier au moment de l'appel et enregistré en tant que tel dans le SICAP, et quels que soient :

- la forme du produit « Javel » concernée (solution aqueuse d'hypochlorite, polychloroisocyanurate d'utilisation ménagère, exposition aux produits de dégradation des deux précédents lors des mélanges domestiques);

- l'âge du patient;
- la voie d'exposition.

Les cas d'exposition à des produits contenant de l'hypochlorite de sodium en solution vendus sous forme de mélanges ont été exclus ainsi que les cas où l'agent en cause était un galet de polychloroisocyanurate utilisé dans les piscines. Inversement, les expositions à des polychloroisocyanurates à usage domestique ont été prises en compte.

L'identification et la sélection des agents ont été effectuées à partir de la *Base nationale des produits et des compositions* (BNPC). Quant aux cas, ils ont été extraits de la *Base nationale des cas d'intoxication* (BNCI).

La sélection des cas graves a été réalisée :

- pour l'ingestion sur l'obtention d'un stade supérieur ou égal à 2a de la classification de Zargar (lésions gastriques ou œsophagiennes) lors de la réalisation d'un examen endoscopique.
- pour l'inhalation lorsqu'il y avait présence d'au moins un des signes suivants : bronchospasme/crise d'asthme, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon, œdème pulmonaire lésionnel et syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- pour la voie oculaire lorsqu'il avait une kératite ou une lésion corrosive oculaire.

L'application Stata®v. 11 a été utilisée pour réaliser l'analyse descriptive des cas signalés entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2011. La réalisation d'un test de chi carré a permis de comparer les pourcentages, avec un risque α de 5 %. Enfin, il y a eu calcul de la proportion de cas exposés à l'eau de Javel sur tous les cas d'exposition (tous les agents confondus) enregistrés par les CAPTV pendant la même période.

Résultats

Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011, 5 452 expositions aux produits « Javel » ont été recensées par le réseau des CAPTV, et 57 % de ces expositions étaient symptomatiques. Elles représentaient 3 % des expositions concernant tous les agents confondus et 17 % des expositions de la classe agent « produit

domestique ménager ». Il s'agissait quasi exclusivement de cas individuels.

En 2011, la moyenne mensuelle des cas d'exposition était de 454 avec une distribution superposable à celle de tous les cas d'exposition, quelle que soit la classe de l'agent en cause.

L'âge médian de la population étudiée était de 25 ans (25^e percentile égalant à 2,8 ans et 75^e percentile égalant à 49 ans). La classe d'âge des 0-4 ans constituait 33 % des cas d'exposition, alors que les classes d'âge des 20-39 ans et des 40-59 ans représentaient respectivement 20 % et 19 % des cas d'exposition. Le sexe-ratio (H/F) était pour sa part de 0,81.

L'âge médian des cas symptomatiques était de 32 ans (25^e percentile égalant à 7 ans et 75^e percentile égalant à 50 ans). Le nombre de cas symptomatiques (âge et sexe confondus) représentait 57 % de tous les cas d'exposition, et la proportion de cas symptomatiques variait significativement selon la classe d'âge ($p < 10^{-4}$). Le nombre de cas symptomatiques de la classe d'âge des 0-4 ans était peu élevé (22 % des cas). À l'inverse, les classes d'âge des 20-39 ans et des 40-59 ans constituaient 26 % et 24 % des cas symptomatiques.

La très grande majorité des expositions (93 %) était d'origine accidentelle (31 % de ces expositions étaient reliées à un défaut de perception du risque et 28 % à un déconditionnement).

Quelle que soit la classe d'âge, l'ingestion restait la voie d'exposition la plus importante (70 % des cas). Pour les classes d'âge des 20-39 ans et des 40-59 ans, l'inhalation constituait une voie d'exposition importante, le plus souvent en lien avec des dégagements gazeux de chlore ou de chloramines provenant d'un mélange d'eau de Javel et d'une autre préparation (13 % des cas).

Les enfants de moins de 5 ans représentaient 33 % de la population étudiée, et le sexe-ratio (H/F) était de 1,35. Le défaut de perception du risque était la circonstance d'exposition la plus souvent rapportée (85 % des cas), suivi du déconditionnement (12 % des cas), tandis que l'ingestion était la voie d'exposition la plus fréquente (81 % des cas). Quant au pourcentage de cas asymptomatiques, il s'élevait à 62 %. Parmi les cas symptomatiques, les troubles observés étaient majoritairement des vomissements (59 % des cas). Dans

46 % des cas symptomatiques suivis, une guérison complète sans séquelle était notée (tableau 1).

Chez les plus de 5 ans exposés de manière accidentelle, 66 % étaient symptomatiques, et le sexe-ratio (H/F) était de 0,63. De plus, les classes d'âge des 20-39 ans et des 40-59 ans constituaient la majorité de ces cas symptomatiques (29 % dans chacune de ces classes). Quant au déconditionnement et à l'activité de bricolage/ménage, ils étaient les causes dominantes d'exposition. Alors que l'ingestion était la plus importante voie d'exposition, indépendamment de la classe d'âge (61 %), l'inhalation représentait 26 % des cas d'exposition ($n = 834/3\ 149$). Enfin, dans cette étude, 38 % des personnes exposées étaient asymptomatiques.

Parmi les personnes exposées symptomatiques, les principaux symptômes observés étaient : de la toux (26 %), de l'irritation et des douleurs oropharyngées (41 %) ainsi que des vomissements (13 %). La guérison sans séquelle était très majoritaire (99 %) si on considère tous les cas (33 %) dont l'évolution était rapportée. Un cas avec une séquelle concernait la classe d'âge des 40-59 ans, soit un syndrome de Brooks (asthme non allergique apparaissant après une exposition accidentelle unique à un irritant à forte concentration) survenu après une inhalation en lien avec un dégagement gazeux de chlore ou de chloramines.

En tout, 341 expositions volontaires (82 % représentant des tentatives de suicide) ont été recensées, dont 71 % étaient symptomatiques, et le sexe-ratio (H/F) était de 0,89. La classe d'âge des 20-39 ans comprenait 39 % des cas d'exposition. Majoritairement, les expositions s'étaient produites par ingestion (93 % des cas d'exposition). Les vomissements (25 %) et les douleurs épigastriques (18 %) étaient les principaux symptômes notés. Les cas asymptomatiques représentaient 32 % du total des expositions volontaires. Parmi les 134 cas d'exposition dont l'évolution était rapportée, la guérison sans séquelle était majoritaire (99 %).

Parmi tous les types d'exposition confondus, 74 cas graves ont été identifiés : 70 % de ces cas étaient accidentels et 30 % volontaires (suicides et tentatives de suicide), et le sexe-ratio (H/F) était de 0,85. Aucun cas grave n'a été observé chez les enfants de moins de 5 ans. Les cas graves constituaient seulement 1 % de

l'effectif total des cas d'exposition accidentelle, comparativement à 6 % des expositions volontaires ($p < 10^{-4}$). Parmi ces cas graves, 63 % concernaient une inhalation attribuable à un dégagement gazeux de chlore ou de chloramines.

bronchospasme/une crise d'asthme (21 %). Dans 51 % des cas graves, une guérison sans séquelle a été rapportée. Aucun décès n'a été noté parmi les cas graves.

De ce fait, les principaux symptômes étaient de la dyspnée (46 %), des vomissements (19 %) et un

Tableau 1 Exposition aux produits « Javel » en France en 2011 : circonstances et symptômes selon la classe d'âge

	Enfant de moins de 5 ans (n = 1 706)	5 ans et plus (n = 3 490)
Circonstances		
■ Défaut de perception du risque	85 % (1 452)	
■ Déconditionnement ^A	12 % (207)	40 % (1 266)
■ Bricolage/ménage		23 % (835)
■ Suicide		8 % (282)
■ Autres	3 % (47)	39 % (1 137)
	Enfants de moins de 5 ans symptomatiques (n = 652)	5 ans et plus symptomatiques (n = 2 324)
Symptômes^B		
■ Vomissements	59 % (383)	14 % (333)
■ Toux	14 % (90)	24 % (548)
■ Irritation et douleur oropharyngées	17 % (111)	39 % (901)

^A Exemple de déconditionnement : diluer le berlingot d'eau de Javel dans une bouteille d'eau minérale.

^B Il s'agit du total du nombre de symptômes. Le résultat peut donc être supérieur au total des cas.

Discussion

Dans cette étude, les expositions aux produits « Javel » représentent 3 % du total des expositions répertoriées par les CAPTV, dont 17 % font partie de la classe agent « produit domestique ménager ». En 2000, parmi les appels reçus au Centre antipoison de Nancy, les ingestions d'eau de Javel représentaient 3,5 % des appels et 25 % de la totalité des appels concernant les produits ménagers⁽¹⁾. Il s'agit donc d'une exposition fréquente et persistante au fil des années, et elle est en général accidentelle (93 % des cas).

Dans la très grande majorité des cas (70 %), il s'agit de l'ingestion d'un produit, mais la part des expositions par inhalation n'est pas négligeable (17 % des cas). Dans 33 % des cas, ce sont des enfants de moins de 5 ans qui sont concernés par ces expositions aux produits « Javel », toutes les voies d'exposition confondues. Le plus souvent, l'enfant s'intoxique parce que le produit a été laissé à sa portée. Mais cette circonstance est parfois associée à un déconditionnement. Par exemple, une bouteille d'eau minérale contenant de l'eau de Javel est laissée à la portée de l'enfant. Toutefois, les effets résultant de l'exposition des jeunes enfants aux produits « Javel » étaient généralement bénins dans cette étude. Au cours d'une étude française menée en 2002, des chercheurs avaient colligé toutes les observations concernant les enfants de moins de 15 ans admis en raison d'une intoxication au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux : 80 % des enfants avaient moins de 5 ans et 32 % d'entre eux étaient admis en raison d'une intoxication par des produits ménagers⁽⁶⁾. Les intoxications par les produits ménagers sont donc un motif fréquent de visite à l'hôpital avec un enfant. Arévalo-Silva et collab. ont constaté également ces données dans une étude israélienne réalisée en 2000 : ils rapportent une série de 50 patients symptomatiques admis en raison d'une ingestion de caustiques, et 50 % de ces patients étaient des enfants de moins de 5 ans; dans cette série, 26 % de la totalité des patients avaient ingéré de l'eau de Javel. Pour ce qui est des enfants de moins de 5 ans, il s'agissait d'ingestion accidentelle dans 100 % des cas⁽⁷⁾. Riffat et collab. présentent une étude exclusivement pédiatrique conduite sur une période de 15 ans. Au cours de cette étude, les chercheurs ont relevé toutes les observations d'enfants ayant ingéré un caustique : parmi l'ensemble des intoxications par des caustiques, 20 % sont dues à l'ingestion d'hypochlorite

de sodium; néanmoins, le suivi de ces enfants 5 ans après l'exposition n'a pas montré de séquelles contrairement aux autres caustiques – sténoses œsophagiennes séquellaires⁽⁸⁾. En ce qui concerne les intoxications pédiatriques par ingestion, il y a prédominance des enfants de moins de 5 ans dans plusieurs études^(1,3,4,6-9). Une étude publiée en 1997 mentionnait une série de 19 enfants âgés de 10 mois à 5 ans qui avaient ingéré de 5 à 120 ml d'eau de Javel. Le symptôme le plus fréquemment observé était les vomissements – 57%⁽³⁾; dans les cas rapportés par les centres antipoison français, 43 % des enfants de moins de 5 ans ont présenté des vomissements.

Dans l'étude de Bates et collab., aucun cas de décès n'était noté chez les enfants, ce qui est également le cas dans les observations rapportées par les centres antipoison français⁽³⁾. La bénignité des effets notés chez les jeunes enfants résulte probablement d'expositions non seulement à de faibles volumes, mais aussi à des produits à faible concentration.

Les chercheurs n'ont pas étudié les quantités possiblement ingérées, car elles sont très difficiles à évaluer, surtout chez l'enfant; il est raisonnable de penser que les quantités ingérées sont faibles eu égard au très mauvais goût des produits en cause, comme le confirme l'étude de Lambert et collab⁽¹⁾.

L'autre grande classe d'âge concernée est celle des adultes de 20 à 59 ans, puisqu'elle comprend 38 % des cas. Les adultes sont deux fois plus fréquemment symptomatiques que les enfants (73 % des adultes contre 38 % des enfants). L'irritation oropharyngée est présente chez 16 % des adultes exposés aux produits « Javel », alors qu'elle se manifeste chez 8 % des enfants de moins de 5 ans exposés à ces mêmes produits. Cette différence de gravité doit être pondérée par la probable sous-estimation de la douleur oropharyngée ressentie par le petit enfant dans cette étude : il se peut que le niveau de langage du jeune enfant ne lui permette pas forcément de verbaliser sa douleur. Cependant, les enfants sont souvent plus prudents que les adultes et goûtent avec précaution, alors que les adultes, surtout dans le cas de déconditionnement, ingèrent d'emblée une ou deux grosses gorgées, soit environ de 10 à 20 ml de produit. Par ailleurs, s'il est simple par téléphone de demander à un patient adulte d'examiner sa gorge et d'indiquer s'il

constate une rougeur, il est difficile, voire impossible, de demander à des parents d'examiner la gorge d'un enfant peu docile. Enfin, peu d'entre eux sont amenés chez un médecin, et la caractérisation objective de ce symptôme, surtout chez l'enfant, n'est donc pas ou peu réalisée.

En ce qui a trait à la classe d'âge des 20-39 ans, les cas d'exposition se répartissent de façon égale entre ingestion et inhalation. Cette forte proportion d'exposition par inhalation est probablement en rapport avec la manipulation des produits « Javel » dans le cadre d'une activité ménagère.

Pour ce qui est des cas graves, 74 cas ont été répertoriés, et chaque dossier a été revu dans le détail : aucun décès n'a été constaté parmi les cas suivis. La mortalité exceptionnelle consécutive à une intoxication par les solutions aqueuses d'hypochlorite de sodium est confirmée dans quelques articles scientifiques, depuis la diminution des concentrations en chlore actif trouvées dans les berlingots⁽¹⁰⁻¹²⁾. Un décès chez un adulte est néanmoins rapporté lors d'une ingestion volontaire ayant conduit à une hypernatrémie avec hyperchlorémie⁽¹³⁾. Satar et collab. notent une série de 37 adultes dont l'âge moyen était de 31 ans; 24 avaient ingéré de l'hypochlorite de sodium – 86 % par accident et 14 % en vue de se suicider⁽¹⁴⁾. Tous ont bénéficié d'une fibroscopie œsogastrique; 83 % de ces adultes présentaient des lésions de stade 0 ou de stade 1, et 17 % de stade 2, mais aucun n'avait de lésions de stade 3 (stades de la classification de Zargar). Ceci confirme la relative bénignité de ces intoxications en comparaison avec les intoxications par d'autres agents caustiques.

Dans l'étude des centres antipoison français, 65 % des expositions étaient accidentelles (toutes voies d'exposition confondues). Par ailleurs, les expositions professionnelles survenant au domicile n'ont pu être identifiées. En effet, il n'a pas été possible de discerner dans les dossiers étudiés l'exposition des femmes de ménage exerçant leur profession au domicile des particuliers. Pour ce qui est de l'inhalation, Bracco et collab. rapportent le cas (néanmoins peu documenté) d'une femme de 33 ans ayant présenté un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) grave nécessitant 26 jours de ventilation mécanique à la suite de l'inhalation d'hypochlorite de sodium⁽¹³⁾. Dans l'étude des centres antipoison français, les auteurs n'ont

observé aucun cas d'intoxication par inhalation ayant requis une ventilation mécanique assistée.

Conclusion

Les intoxications par l'eau de Javel sont fréquentes, récurrentes, persistantes au fil des années et sont un motif courant de consultation auprès des CAPTV. Les données employées dans cette étude concernant plus de 5 000 cas d'exposition sont conformes à ce qui se trouve dans la littérature scientifique en termes de fréquence, de démographie, de symptomatologie et de gravité. Chez les enfants de moins de 5 ans, les intoxications par l'eau de Javel sont dues principalement à des ingestions, car l'eau de Javel a été laissée à la portée des enfants. Elles sont exceptionnellement graves. En revanche, il existe des cas graves d'intoxication volontaire par ingestion (tentatives de suicide); ces cas d'intoxication sont également assez bien documentés dans la littérature. Les indications et le délai éventuel de réalisation d'une fibroscopie œsogastrique ne sont toutefois pas clairement établis.

Des cas graves d'intoxication par inhalation de produits « Javel » surviennent aussi. Les symptômes respiratoires notés s'appliquent au mélange de l'eau de Javel avec d'autres produits chimiques conduisant à un dégagement gazeux de chlore ou de chloramines. Pour ces cas, l'étude des centres antipoison français n'a pas permis de se pencher sur les facteurs de risque prédisposant à un accident grave (confinement, nature du produit en cause, modalités de l'exposition, antécédents personnels du patient). Les intoxications par inhalation sont peu documentées dans la littérature en comparaison des intoxications par ingestion. Il n'y a pas en particulier de recommandation clairement établie sur les modalités de prise en charge médicale et les indications d'hospitalisation ainsi que sur la surveillance médicale à assurer. Une campagne de sensibilisation auprès du public, et très vraisemblablement auprès des personnes exerçant une activité professionnelle de ménage chez les particuliers, sur la dangerosité de mélanges associant produits « Javel » et acide fort, ou base forte pourrait être conduite en vue de diminuer le risque d'intoxication respiratoire accidentelle.

Remerciements

Ce travail a été rendu possible grâce à la collecte, par les CAPTV, des données sur l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prise en charge et de suivi de dossiers, en particulier celle des CAPTV d'Angers, de Bordeaux, de Lille, de Lyon, de Marseille, de Nancy, de Paris, de Rennes, de Strasbourg et de Toulouse.

L'identification et la sélection de l'agent « eau de Javel » dans la *Base nationale des produits et des compositions* (BNPC) ont été effectuées par l'équipe du CAPTV de Nancy.

Enfin, les auteurs souhaiteraient remercier le Dr Robert Garnier, président du Comité de Coordination et Toxicovigilance, pour sa relecture attentive du document.

Toxiquiz

Veillez indiquer lequel des énoncés suivants est faux.

- A. Les intoxications par l'eau de Javel à usage domestique ne sont jamais graves.
 - B. Les mélanges inappropriés d'eau de Javel avec des détartrants acides sont à l'origine d'un dégagement gazeux de chlore pouvant aboutir à un bronchospasme grave.
 - C. Le symptôme le plus fréquemment observé chez les patients de plus de 5 ans, victimes d'une intoxication par ingestion d'eau de Javel à usage domestique, est la douleur ou l'irritation oropharyngées.
 - D. L'eau de Javel est une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Dr Magali Labadie
Centre Antipoison et de Toxicovigilance d'Aquitaine et Poitou-Charentes
Hôpital Pellegrin, place Amélie Raba Léon
33 076 Bordeaux Cedex
France
Tél : +33 5 56 79 87 76
Fax : +33 5 56 79 60 96
Courriel : magali.labadie@chu-bordeaux.fr

Références

- 1) Lambert H, Manel J, Gabrion I. [Intoxication par les produits ménagers]. *Rev Prat.* 2000;50(4):365-71.
- 2) Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, McMillan N, Ford M. 2013 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(10):1032-283.
- 3) Bates N. Acute poisoning: bleaches, disinfectants and detergents. *Emerg Nurse.* 2001;8(10):14-9.
- 4) Cardona J, Boussemart T, Berthier M, Oriot D. [Ingestion accidentelle d'eau de Javel chez les enfants: résultats d'une étude dans 11 centres antipoison. Propositions de prise en charge]. *Pédiatrie.* 1993;48(10):705-9.
- 5) Labadie M, Sinno-Tellier S, Daoudi J, Groupe de travail « Accidents domestiques dus à des agents chimiques ». Exposition à l'eau de Javel en milieu domestique : étude des cas enregistrés par les Centres antipoison et de toxicovigilance, France, 2011 [En ligne]. France : Comité de Coordination de Toxicovigilance; 2014 [cité le 8 oct 2015]. Disponible : <http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>
- 6) Lamireau T, Llanas B, Kennedy A, Fayon M, Penouil F, Favarell-Garrigues JC, et al. Epidemiology of poisoning in children: a 7-year survey in a paediatric emergency care unit. *Eur J Emerg Med.* 2002;9(1):9-14.

- 7) Arévalo-Silva C, Eliashar R, Wohlgelernter J, Elidan J, Gross M. Ingestion of caustic substances: a 15-year experience. *The Laryngoscope*. 2006;116(8):1422-6.
- 8) Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Dis Esophagus*. 2009;22(1):89-94.
- 9) McKenzie LB, Ahir N, Stolz U, Nelson NG. Household cleaning product-related injuries treated in US emergency departments in 1990-2006. *Pediatrics*. 2010;126(3):509-16.
- 10) Racioppi F, Daskaleros PA, Besbelli N, Borges A, Deraemaeker C, Magalini SI, et al. Household bleaches based on sodium hypochlorite: review of acute toxicology and poison control center experience. *Food Chem Toxicol*. 1994;32(9):845-61.
- 11) Williams H, Moyns E, Bateman DN, Thomas SHL, Thompson JP, Vale JA. Hazard of household cleaning products: a study undertaken by the UK National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(8):770-5.
- 12) Park JS, Min JH, Kim H, Lee SW. Esophageal perforation and mediastinitis after suicidal ingestion of 4.5% sodium hypochlorite bleach. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(8):765-6.
- 13) Bracco D, Dubois M-J, Bouali R. Intoxication by bleach ingestion. *Can J Anaesth*. 2005;52(1):118-9.
- 14) Satar S, Topal M, Kozaci N. Ingestion of caustic substances by adults. *Am J Ther*. 2004;11(4):258-61

Réponses du toxiquiz

1. Question

Réponse : A

2. Question

Réponse : C

3. Question

Réponse : B

4. Question

Réponse : A

COMITÉ DE RÉDACTION

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Responsable des chroniques éditorial, revue de la littérature et rapport
Pharmacien-toxicologue
Institut national de santé publique du Québec

Sophie Gosselin

Responsable de la chronique critique d'un article d'intérêt
Urgentologue et toxicologue médicale, CUSM
Consultante en toxicologie, Centre antipoison du Québec

Olivier Jacques-Gagnon

Responsable de la chronique cas clinique
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec

Patrick Nisse

Responsable de la chronique internationale
Praticien Hospitalier et Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Toxicovigilance
Centre Antipoison et de Toxicovigilance,
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (France)

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative, Institut national de santé publique du Québec

Maude St-Onge

Responsable des chroniques recherche et protocole de traitement
Directrice médicale, Centre antipoison du Québec
Urgentologue et intensiviste, CHU de Québec – Université Laval

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante :

<http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

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

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1927-0801 (en ligne)

©Gouvernement du Québec (2015)