

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 29, numéro 2, avril 2013

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

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

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

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

Rédacteur en chef adjoint

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

Secrétaire à la rédaction

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

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

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

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

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

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



TABLE DES MATIÈRES

LE SIROP D'IPÉCA N'EST PLUS RECOMMANDÉ AU QUÉBEC	57
RÉFLEXIONS SUR L'UTILISATION DE L'ÉMULSION LIPIDIQUE DANS LE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS	62
LES PATIENTS SONT-ILS À RISQUE D'UNE TOXICITÉ INDUITE PAR LES CONTAMINANTS RETROUVÉS DANS UNE ÉMULSION LIPIDIQUE À BASE D'HUILE DE POISSON POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE?.....	72

LE SIROP D'IPÉCA N'EST PLUS RECOMMANDÉ AU QUÉBEC

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

René Blais, M.D., F.R.C.P.C., ABMT

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Résumé

Le sirop d'ipéca ne fait plus partie des interventions du Centre antipoison du Québec à titre de décontaminant gastrique pour les empoisonnements par voie orale depuis environ 15 ans. Malgré tout, en 2012, le sirop d'ipéca est toujours disponible dans les pharmacies communautaires et les établissements de santé dans une proportion importante. Étant donné que ce sirop ne possède plus d'indication médicale et que son mésusage par certaines personnes est considéré comme une problématique de santé publique, les auteurs émettent certaines recommandations en lien avec le sirop d'ipéca.

Sirop d'ipéca

Le sirop d'ipéca, qui induit une vidange gastrique par vomissements provoqués, ne fait plus partie des interventions du Centre antipoison du Québec (CAPQ) depuis les 15 dernières années. Depuis 1997, les experts de l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC), de l'American Academy of Clinical Toxicology (AACT), et de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT), limitent l'utilisation du sirop d'ipéca dans leurs lignes directrices.⁽¹⁻³⁾ En effet, la littérature scientifique ne dispose que de faibles données probantes sur l'efficacité réelle du sirop d'ipéca comme méthode de décontamination gastrique en contexte d'empoisonnement. En novembre 2003, l'American Academy of Pediatrics (AAP) a également énoncé que le sirop d'ipéca ne devrait plus être recommandé de routine comme méthode de décontamination gastrique à domicile.⁽⁴⁾ Certains pays, comme la Nouvelle-Zélande, ont retiré complètement le sirop d'ipéca de leur marché. Au Canada, la dernière mise à jour de la monographie du sirop d'ipéca effectuée en 2006 précise que ce dernier n'est plus recommandé pour le traitement des empoisonnements.⁽⁵⁾ De plus, la monographie ne mentionne aucune autre indication médicale pour son utilisation.

Étonnamment, en juillet 2012, 43 % (105/242) des pharmacies communautaires québécoises ayant répondu à l'« Enquête provinciale sur la disponibilité en pharmacie communautaire de produits pour décontamination gastro-intestinale » avaient du sirop d'ipéca en stock. Une enquête réalisée à Houston au Texas en 2007 auprès de 128 pharmacies communautaires montrait un résultat presque similaire. Kelly et collab. ont effectué un sondage téléphonique avant et deux ans après les recommandations de l'AAP.⁽⁶⁾ Ce sondage démontrait que le sirop d'ipéca était encore disponible dans plus de 50 % des pharmacies. Selon les commentaires recueillis lors de l'enquête québécoise, les pharmaciens évitent généralement de garder en stock des médicaments qui ne sont pas vendus afin d'éviter des pertes financières. Dans ce contexte, peut-on émettre l'hypothèse que plusieurs pharmacies vendent actuellement du sirop d'ipéca à leurs clients? Dans l'affirmative, on peut s'interroger sur l'indication médicale.

Pour ce qui est des établissements de santé, 67 % (52/78) ayant répondu à l'« Enquête provinciale sur la gestion et l'utilisation des antidotes au Québec », réalisée entre janvier et avril 2012, stockaient encore du sirop d'ipéca.

L'utilisation détournée de laxatifs et de sirop d'ipéca est bien connue chez les personnes souffrant de troubles de l'alimentation (p. ex., anorexie nerveuse, boulimie).⁽⁷⁾ On rapporte que l'utilisation de sirop d'ipéca sur une longue période peut induire une cardiomyopathie potentiellement fatale.⁽⁸⁻¹²⁾ L'Academy for Eating Disorders a publié en 2007 un énoncé de position qui mentionne qu'il est impératif que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis retire le statut de médicament de vente libre au sirop d'ipéca.⁽¹³⁾ Malgré que plusieurs industries pharmaceutiques aient cessé la production de sirop d'ipéca, il est encore disponible et mésusé aux États-Unis.⁽¹⁴⁾

Au Canada, toutes les formulations de sirop d'ipéca qui avaient été homologuées comme médicament (avec DIN) par Santé Canada ont été soit retirées par la compagnie, soit reclassées comme produit de santé naturel (PSN).^(15,16) Selon la base de données des deux principaux fournisseurs des pharmacies du Québec, deux compagnies produisent du sirop d'ipéca. La première détient un NPN (numéro de produit de santé naturel) depuis 2008 pour « Utilisation en contexte d'urgence pour induire le vomissement en cas d'empoisonnement par voie orale » (figure 1).⁽¹⁷⁾ Or, cette indication est clairement remise en question par les experts depuis 1997 comme mentionné plus haut. De plus, le sirop d'ipéca ne détient plus cette indication comme médicament au Canada depuis 2006. On peut se questionner sur les raisons qui ont fait qu'un produit qui n'est plus indiqué comme médicament émétique ait, deux ans plus tard, cette indication comme produit de santé naturel. Par ailleurs, la deuxième formulation disponible ne détient ni DIN, ni NPN, et elle est vendue par une compagnie se spécialisant dans la distribution des produits de préparation magistrale.⁽¹⁸⁾

Figure 1 – Fiche du sirop d'ipéca homologué comme PSN au Canada

Numéro de produit naturel (NPN) :		00378801									
État actuel:		Actif									
Marque nominative(s):		Xenex Ipecac Syrup									
Détenteur de la licence:		Xenex Laboratories Inc.									
Forme posologique :		Liquide									
Voie d'administration recommandée :		Orale									
Dose recommandée :											
Sous-population (Sous-pop.)		Quantité (Qté)		Fréq.							
Sous-pop.	Âge	Min.	Max.	UDM	Âge	Qté	Min.	Max.	UDM	Qté	Fréq.
Adultes							15.0	30.0		ml	
Enfants							15.0			ml	
1 UDM : unité de mesure											
Usages ou fins recommandés : For emergency use to induce vomiting in oral poisoning.											
Renseignements sur les risques :											
Précautions et mises en garde Contact a poison control centre or hospital emergency room before using this product.											
Liste de ingrédients médicinaux :											
Ingrédients médicinaux		Quantité (Qté)		Extrait							
Ipeca		1.4 mg									
Liste de ingrédients non médicinaux : <ul style="list-style-type: none"> • Glycérine • Syrup NF 											
Date de l'homologation:		2008-07-25									

Base de données des produits de santé naturels homologués, consultée le 2013-02-07.

Au Québec, selon le Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments en vigueur depuis le 1^{er} juillet 1998, le sirop d'ipéca est classé en annexe II.⁽¹⁹⁾ Par conséquent, il ne peut être vendu que par un pharmacien et il doit être conservé dans une section de la pharmacie non accessible au public. Le pharmacien a donc le devoir de constituer un dossier pour chaque patient et d'y inscrire le sirop d'ipéca, de procéder à l'étude pharmacologique du dossier, et de communiquer les renseignements appropriés au patient. Le sirop d'ipéca a été classé dans l'annexe II par l'Office des professions du Québec pour les raisons suivantes :

- ♦ il est fortement recommandé de contacter le centre antipoison avant l'administration de sirop d'ipéca;
- ♦ le sirop d'ipéca est mésusé par certains patients boulimiques, entraînant un désordre électrolytique et de la cardiotoxicité;
- ♦ certaines personnes souffrant d'un trouble psychiatrique appelé « syndrome de Munchausen par procuration » peuvent administrer du sirop d'ipéca à leur enfant dans le but d'attirer l'attention sur lui;
- ♦ puisque que l'émétine contenue dans le sirop d'ipéca est excrétée lentement, l'ingestion de seulement 30 ml par jour produira des symptômes de myopathie cardiaque et squelettique, ce qui a provoqué plusieurs décès lorsque mésusé de façon chronique;
- ♦ l'ingestion accidentelle de sirop d'ipéca peut être extrêmement toxique.⁽²⁰⁾

Quoique cette façon de faire soit moins « populaire » de nos jours, puisque le produit est moins disponible et accessible, certains sites ou blogues ont déjà suggéré l'administration de sirop d'ipéca à des jeunes pour provoquer volontairement des vomissements. L'étudiant pouvait ainsi faire semblant d'être malade afin de ne pas assister à ses cours.

Recommandations

Considérant que :

- ♦ le sirop d'ipéca n'est plus recommandé comme méthode de décontamination gastrique par la plupart des associations d'experts en toxicologie;
- ♦ le sirop d'ipéca n'est plus recommandé pour le traitement des empoisonnements selon la monographie canadienne officielle;
- ♦ les vomissements induits par le sirop d'ipéca pourraient retarder l'administration d'un décontaminant reconnu efficace tel le charbon de bois activé;
- ♦ le sirop d'ipéca n'a aucune autre indication médicale basée sur des données probantes;
- ♦ le sirop d'ipéca est maintenant reconnu comme produit de santé naturel par Santé Canada;
- ♦ le sirop d'ipéca est classé en annexe II selon le Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments au Québec depuis 1998;
- ♦ le sirop d'ipéca a déjà été retiré du marché dans plusieurs pays;
- ♦ la capacité à se procurer du sirop d'ipéca favorise son utilisation détournée par des personnes souffrant de troubles psychiatriques ou de troubles de l'alimentation et le risque de cardiotoxicité associé à cette pratique;
- ♦ son utilisation détournée doit être considérée comme une problématique de santé publique.

Nous recommandons :

- ◆ que les formulations de sirop d'ipéca ne soient plus disponibles dans les pharmacies communautaires;
- ◆ que les formulations de sirop d'ipéca, ainsi que les protocoles d'utilisation associés, soient retirés des établissements de santé et des trousseaux de premiers soins ou d'antidotes;
- ◆ que Santé Canada évalue la possibilité de retirer du marché canadien les formulations de sirop d'ipéca (tant à titre de médicament que de produit de santé naturel).

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) Position paper: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(2):133-43.
- 2) Höjer J, Troutman WG, Hoppu K, Erdman A, Benson BE, Mégarbane B, Thanacoody R, Bedry R, Caravati EM. Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination. *Clinical Toxicology* 2013 Feb 13;51(3):134-9.
- 3) Manoguerra AS, Cobaugh DJ. Guideline on the use of ipecac syrup in the out-of-hospital management of ingested poisons. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43(1):1-10.
- 4) Meadows-Oliver M. Syrup of ipecac: new guidelines from the AAP. *J Pediatr Health Care* 2004 Mar;18(2):109-10.
- 5) Ipéca, Sirop (Monographie de l'APhC). e-CPS 2006-10; [En ligne] <http://e-therapeutics.ca/cps.showMonograph.action?newSearch=true&simpleIndex=BrandGeneric&simpleQuery=ipecac#> (consulté le 2012-09-11).
- 6) Kelly NR, Sanchez SH. Is syrup of ipecac still for sale? Comparison of pharmacies in a large urban area--2003 versus 2005. *Clin Pediatr (Phila)* 2007 May;46(4):320-4.
- 7) Steffen KJ, Mitchell JE, Roerig JL, Lancaster KL. The eating disorders medicine cabinet revisited: a clinician's guide to ipecac and laxatives. *Int J Eat Disord* 2007 May;40(4):360-8.
- 8) Birmingham CL, Gritzner S. Heart failure in anorexia nervosa: case report and review of the literature. *Eat Weight Disord* 2007 Mar;12(1):e7-10.
- 9) Dresser LP, Massey EW, Johnson EE, Bossen E. Ipecac myopathy and cardiomyopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 May;56(5):560-2.

- 10) Ho PC, Dweik R, Cohen MC. Rapidly reversible cardiomyopathy associated with chronic ipecac ingestion. Clin Cardiol 1998 Oct;21(10):780-3.
- 11) Rashid N. Medically unexplained myopathy due to ipecac abuse. Psychosomatics 2006 Mar;47(2):167-9.
- 12) Silber TJ. Ipecac syrup abuse, morbidity, and mortality: isn't it time to repeal its over-the-counter status? J Adolesc Health 2005 Sep;37(3):256-60.
- 13) Silber TJ, Maine M, McGilley B. AED Position Statement - Over-the-counter status of ipecac should be withdrawn. Academy for Eating Disorders 2007; [En ligne] <http://www.aedweb.org/AM/Template.cfm?Section=Advocacy&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=1347> (consulté le 2012-09-11).
- 14) Communication personnelle avec Dr Thomas Silber, Children's National Center, Washington, D.C. 9-11-2012. Ref Type: Personal Communication
- 15) Base de données sur les produits pharmaceutiques. Santé Canada 2012-08-21; [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 2012-09-13).
- 16) Base de données des produits de santé naturels homologués. Santé Canada 2012-09-27; [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/start-debuter.do?lang=fra> (consulté le 2013-02-07).
- 17) Xenex Ipecac Syrup. Santé Canada 2008-07-25; [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/info.do?lang=fra&licence=00378801> (consulté le 2013-02-07).
- 18) Ipecac Syrup USP. MEDISCA 2012; [En ligne] <http://www.medisca.com/fr-ca/Products/Search.aspx?s=ipecac&c=> (consulté le 2012-09-13).
- 19) Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Gouvernement du Québec 2012-09-01; [En ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/P_10/P10R12.HTM (consulté le 2012-09-20).
- 20) Annexe II - Les pourquoi et les comment. Ordre des pharmaciens du Québec 2001-04; (2^e édition) (consulté le 2012-09-20).

RÉFLEXIONS SUR L'UTILISATION DE L'ÉMULSION LIPIDIQUE DANS LE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS

Benoit Bailey, M.D., M. Sc., F.R.C.P.C.

Pédiatre et toxicologue médical, Section de l'urgence, Section de pharmacologie et toxicologie cliniques, Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine
Consultant médical, Centre antipoison du Québec

Révision scientifique

René Blais, M.D., F.R.C.P.C., ABMT

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Sophie Gosselin, M.D, F.R.C.P.C.

Urgentologue et toxicologue médicale, Centre universitaire de santé McGill
Consultante médicale, Centre antipoison du Québec

Résumé

L'émulsion lipidique est de plus en plus utilisée pour le traitement de certaines intoxications. Bien que l'évidence soutenant son utilisation se limite à des études animales et des séries ou rapports de cas qui ont été analysés dans des revues systématiques, on peut établir certaines indications. En effet, à part le traitement de l'instabilité hémodynamique aux anesthésiques locaux, les cliniciens ne devraient utiliser l'émulsion lipidique que pour le traitement d'arrêt cardiaque ou toutes autres manifestations hémodynamiques réfractaires aux traitements usuels. Lorsque des études auront répondu aux questions qui demeurent en suspens, entre autres sur l'interaction qui existe entre l'adrénaline et l'émulsion lipidique ou les risques d'effets indésirables, il sera possible que l'émulsion lipidique soit utilisée plus précocement ou que de meilleurs traitements soient disponibles (par exemple, liposomes). L'évidence concernant l'émulsion lipidique provient, la plupart du temps, de l'utilisation de l'IntraLipid^{md}. Or, au Québec, le ClinOleic^{md} remplacera progressivement l'IntraLipid^{md} dans l'hyperalimentation parentérale limitant ainsi l'accès à ce dernier comme traitement antidotique. Bien que les deux formulations puissent être théoriquement équivalentes au niveau de leur action de siphon lipidique, des études animales laissent planer un doute à ce propos. Ainsi, en contexte d'intoxication, il serait préférable de favoriser l'utilisation de l'IntraLipid^{md} lorsque cette préparation est disponible.

Introduction

Depuis la publication de Sirianni et collab. dans *Annals of Emergency Medicine* en 2008 rapportant la réanimation spectaculaire d'une adolescente intoxiquée avec le bupropion et la lamotrigine, les toxicologues médicaux et les médecins d'urgence considèrent de plus en plus l'utilisation de l'émulsion lipidique dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement des intoxications.⁽¹⁾ Depuis, de nombreux cas rapportant leur utilisation sont publiés chaque année dans la littérature ou rapportés sur un site Web.⁽²⁾ Des revues systématiques de cette littérature ont également

été publiées.^(3, 4, 5) Bien que plusieurs des cas rapportés soient spectaculaires en termes de succès, il existe bien peu de données objectives pour juger de l'efficacité de ce traitement et encore moins de la place qu'il devrait occuper dans la prise en charge du patient sévèrement intoxiqué. Le but du présent commentaire est de guider les cliniciens à travers les méandres des indications et le potentiel d'abus lorsque l'émulsion lipidique est utilisée dans le traitement des intoxications. L'utilisation du ClinOleic^{md} en remplacement de l'IntraLipid^{md} sera également discutée.

Indication de l'émulsion lipidique

Actuellement, la seule indication de l'émulsion lipidique faisant consensus est le traitement de l'intoxication iatrogénique sévère aux anesthésiques locaux avec instabilité hémodynamique comme recommandé par certaines sociétés savantes d'anesthésiologistes.^(6, 7) Le régime suggéré est une dose d'émulsion lipidique 20 % (généralement la marque IntraLipid^{md}) de 1,5 ml/kg administrée par voie intraveineuse sur 1 minute, répétable 1 ou 2 fois à intervalle de 3 à 5 minutes si l'instabilité hémodynamique persiste. Une perfusion intraveineuse de 0,25 ml/kg/minute d'une durée de 30 à 60 minutes est recommandée à la suite de ce bolus. Ces doses ont été établies de manière arbitraire. L'efficacité de doses inférieures dans certains cas est encore inconnu. De même, la nécessité d'une perfusion n'a jamais été démontrée.

Une étude chez la souris effectuée dans un modèle d'intoxication au vérapamil a évalué 5 doses de bolus d'émulsion lipidique de 6,2 à 37,5 ml/kg. Les résultats ont démontré que la dose de 18,6 ml/kg donnait une meilleure chance de survie, tandis que la dose de 24,8 ml/kg avait un meilleur contrôle de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque.⁽⁸⁾ Une autre étude animale effectuée également dans un modèle d'intoxication au vérapamil, cette fois-ci chez le rat, a évalué la vitesse d'administration (en 15, 30, 45 ou 60 minutes) du volume d'émulsion lipidique identifié dans l'étude précédente soit 18,6 ml/kg. Les résultats indiquaient que le bénéfice sur la survie augmentait avec la vitesse de perfusion et que la durée de 30 minutes était optimale.⁽⁹⁾ Ces deux études illustrent bien que le régime d'administration de l'émulsion lipidique préconisé n'est possiblement pas le meilleur.

La situation clinique est un élément primordial à considérer lors de l'utilisation de l'émulsion lipidique. À l'heure actuelle, seule l'instabilité hémodynamique réfractaire provoquée par une intoxication est reconnue comme indication. L'émulsion lipidique ne doit pas être utilisée dans le traitement des comas, comme rapporté dans la littérature, pour traiter des manifestations cardiaques sans instabilité hémodynamique ou en prophylaxie d'une détérioration possible.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Trop de questions sur l'efficacité et l'innocuité de ce traitement demeurent pour qu'un traitement de support standard ou une modalité thérapeutique bien établie soient mis de côté afin d'administrer ce traitement empirique.

La place de l'émulsion lipidique dans le traitement de l'instabilité hémodynamique provoquée par une intoxication est intéressante et complexe. Le premier facteur à considérer est le moment approprié pour amorcer le traitement. Administrée trop tôt, l'émulsion peut retarder l'administration d'un traitement efficace et sécuritaire. Dans cette situation, l'incertitude quant aux effets secondaires réels ou théoriques attribués à l'émulsion lipidique et à son efficacité

augmente le risque pour le patient compte tenu d'autres options thérapeutiques reconnues efficaces et sécuritaires. Donnée trop tard, les effets toxiques risquent d'avoir eu un impact suffisant en engendrant des conséquences irréversibles et l'émulsion lipidique pourrait n'avoir aucun impact thérapeutique.

À quel moment doit-on donc administrer l'émulsion lipidique à un patient instable sur le plan hémodynamique afin de donner la meilleure chance de succès avec le moins d'effets indésirables compte tenu des chances d'efficacité espérées? Il existe encore trop de questions en suspens pour pouvoir répondre avec assurance à celle-ci. La question principale demeure les interactions potentielles entre les médicaments administrés avant l'émulsion lipidique et leurs impacts thérapeutiques potentiels, et aussi les autres médicaments qui seraient utilisés après l'administration de l'émulsion lipidique. En effet, si l'émulsion lipidique fonctionne principalement en agissant comme siphon lipidique (*lipid sink*), elle risque aussi d'interférer avec les autres modalités thérapeutiques.

La complexe relation de l'émulsion lipidique avec l'adrénaline révélée par deux études animales peut servir d'exemple pour illustrer notre degré de méconnaissance de l'impact de l'émulsion lipidique sur la comédication.^(13, 14) La première étude a été effectuée chez un modèle d'arrêt cardiaque hypoxique chez des lapins où l'efficacité de l'émulsion lipidique était comparée à un placebo en appliquant les manœuvres de l'ACLS dans les deux groupes à l'étude.⁽¹³⁾ Les résultats ont démontré que le groupe placebo avait une meilleure pression de perfusion coronarienne et un meilleur taux de retour spontané à un rythme cardiaque que le groupe ayant reçu l'émulsion lipidique. Les auteurs ont conclu que l'émulsion lipidique était peut-être contre-indiquée lors d'un arrêt cardiaque avec hypoxie significative.⁽¹³⁾ Les résultats suggèrent également que l'émulsion lipidique interfère avec l'adrénaline, puisque cette dernière a été moins efficace pour augmenter la pression de perfusion coronarienne et assurer un retour spontané à un rythme cardiaque en présence d'émulsion lipidique.

La seconde étude a été effectuée chez des rats intoxiqués à la bupivacaïne pour évaluer l'impact de doses croissantes d'adrénaline sur la réanimation alors qu'ils avaient reçu un bolus suivi d'une perfusion d'émulsion lipidique.⁽¹⁴⁾ Les résultats de cette étude ont démontré que l'adrénaline augmentait le taux de retour spontané à un rythme cardiaque, mais que cet effet n'était pas soutenu dans le temps malgré les doses croissantes d'adrénaline. Les auteurs ont conclu que l'émulsion lipidique était associée à un retour spontané à un rythme cardiaque plus tardif, mais que ce dernier était soutenu dans le temps contrairement à ce que l'on observait avec les doses croissantes d'adrénaline.⁽¹⁴⁾ Les résultats suggèrent également que l'adrénaline a un impact négatif sur l'efficacité de l'émulsion lipidique, puisque des animaux qui avaient reçu une dose standard d'adrénaline de 10 mcg/kg avec l'émulsion lipidique avaient un moins bon taux de retour spontané à un rythme cardiaque que ceux n'ayant reçu que l'émulsion lipidique.

La brève description de ces deux études illustre la possibilité d'une interaction complexe entre l'adrénaline et l'émulsion lipidique. Qui plus est, le degré d'hypoxie pourrait avoir un impact négatif sur les chances de succès de la réanimation. Existe-t-il le même type d'interaction avec les autres inotropes ou vasopresseurs utilisés dans le traitement de l'instabilité hémodynamique lors d'une intoxication? Nul ne le sait à l'heure actuelle, mais il est probable que oui. La prudence

est de mise en attendant que l'on comprenne bien l'impact de ces interactions chez le patient en arrêt cardiaque ou avec choc provoqué par une intoxication autre qu'à un anesthésique local.

Pour le traitement du choc provoqué par une intoxication par un bloquant des canaux calciques ou un bêtabloqueur, le traitement par l'insuline tout en maintenant une euglycémie (insulinothérapie euglycémique) est maintenant la modalité thérapeutique de choix en cas d'échec de la réanimation liquidienne et des vasopresseurs. Par conséquent, le glucagon et le calcium ont pratiquement été abandonnés puisque leur efficacité en cas de toxicité sévère n'a pas été démontrée.⁽¹⁵⁾ Est-ce que l'émulsion lipidique dans cette situation est meilleure, égale ou inférieure à l'insulinothérapie euglycémique? À l'heure actuelle, une seule étude animale effectuée dans un modèle de toxicité au propranolol a été effectuée chez le lapin.⁽¹⁶⁾ Dans cette étude, les résultats montrent que l'insulinothérapie avait un meilleur effet sur la pression artérielle que l'émulsion lipidique. Ceci laisse suggérer que l'émulsion lipidique n'est pas un « antidote » parfait dans toutes les situations et qu'un traitement alternatif peut être plus efficace. Une récente série de cas rapporte également un taux de succès imparfait (5/9 cas de survie) dans le traitement de l'instabilité hémodynamique avec l'émulsion lipidique.⁽¹⁷⁾

Quelle conclusion pratique le clinicien peut-il tirer de la littérature concernant la place de l'émulsion lipidique dans le traitement de l'instabilité hémodynamique provoquée par une intoxication autre que par un anesthésique local? Lors d'un arrêt cardiaque, les algorithmes de l'ACLS ou du PALS devraient avoir été suivis au complet avant de penser administrer l'émulsion lipidique. Lorsqu'on en connaîtra davantage sur l'efficacité de l'émulsion lipidique et les facteurs prédictifs de succès des algorithmes de l'ACLS ou du PALS dans certaines intoxications, l'utilisation précoce de cette modalité thérapeutique avant l'apparition d'une situation réfractaire pourra être envisagée. En attendant, il n'y a aucun doute que l'usage de l'émulsion lipidique doit être réservé aux situations où il y a eu échec des algorithmes de l'ACLS ou du PALS, c'est-à-dire les cas réfractaires.

Lors du traitement du choc, l'utilisation de l'émulsion lipidique devrait également être réservée à des situations réfractaires c'est-à-dire lorsque les modalités thérapeutiques usuelles ne fonctionnent pas, mais avant que la situation ne devienne irréversible. Ainsi, l'utilisation de l'émulsion lipidique n'est suggérée qu'en dernier recours, soit parce que l'insuline n'a pas commencé à agir (délai de 15 à 45 minutes) alors que la situation continue de se détériorer ou parce qu'elle ne suffit plus. Ce délai de 15 à 45 minutes est controversé. En effet, le délai de 15 à 45 minutes rapporté dans la littérature pour obtenir le plein effet de l'insuline est peu étayé, alors que l'évidence provenant d'études animales suggère plutôt un effet sur la cellule myocardique en 5 minutes.⁽¹⁵⁾ Si on a l'impression que l'insuline n'a pas eu le temps d'avoir un effet significatif et que le temps commence à manquer, alors on aurait dû auparavant avoir tenté un traitement avec un bolus et une perfusion de glucagon et des bolus de calcium avant de considérer l'émulsion lipidique. Si ces mesures sont inefficaces alors que l'insuline n'a pas commencé à agir et que la situation ne permet pas d'attendre davantage, alors l'émulsion lipidique pourrait être tentée. Dans tous les cas, malgré le manque d'évidence, les doses recommandées pour la toxicité sévère aux anesthésiques locaux devraient être utilisées.

L'aspect entourant les chances de succès de la réanimation par l'émulsion lipidique en fonction de la lipophilicité du toxique n'a volontairement pas été abordé. À l'heure actuelle cette discussion est de second ordre puisque l'indication d'utilisation de l'émulsion lipidique proposée se limite aux cas réfractaires d'arrêt cardiaque ou de choc.

Lorsque davantage de connaissances sur l'efficacité de l'émulsion lipidique par rapport aux autres médicaments potentiellement utiles pour traiter ces situations critiques lors d'intoxications (adrénaline, noradrénaline, insuline entre autres) seront disponibles, il sera alors pertinent d'examiner les chances de succès de l'émulsion lipidique en fonction des propriétés lipophiles des médicaments tels que postulés par French et collab.⁽¹⁸⁾ Cependant, la prudence est de mise si l'administration de l'émulsion lipidique pour une intoxication avec une substance peu lipophile est envisagée. En effet, dans cette situation il est probable que l'optimisation des doses d'insuline soit préférable pour le traitement de l'hypotension.

IntraLipid^{md} comparativement à ClinOleic^{md}

Pour le médecin d'urgence ou le toxicologue médical, qui dit « émulsion lipidique » dit IntraLipid^{md}. L'IntraLipid^{md} (figure 1) est une émulsion lipidique contenant de l'huile de soya (20 %), de la lécithine, du glycérol et de l'eau. Récemment, plusieurs pharmaciens d'établissements ont rapporté être incapables de s'approvisionner en IntraLipid^{md}. Le changement vers une forme moins toxique d'émulsion lipidique pour l'hyperalimentation parentérale, contenant davantage de triglycérides à chaîne moyenne, le ClinOleic^{md} est amorcé. Le ClinOleic^{md} (figure 2) est une émulsion lipidique contenant de l'huile d'olive raffinée (16 %), de l'huile de soya raffinée (4 %), de la lécithine, du glycérol, de l'oléate de sodium et de l'eau. Est-ce que le ClinOleic^{md} est équivalent à l'IntraLipid^{md} en termes d'efficacité et de sécurité comme antidote?

Conceptuellement, il est aisément envisageable que le ClinOleic^{md} ait une efficacité similaire dans les intoxications compte tenu du mécanisme principal impliqué dans l'action thérapeutique de l'émulsion lipidique, à savoir le siphon lipidique même si les autres mécanismes alternatifs suggérés comme l'apport énergétique ou la modulation des récepteurs sont plus ou moins impliqués. Par contre, la grande majorité des études animales et des cas rapportés dans la littérature ont utilisé l'IntraLipid^{md}.

Markos et collab. rapportent dans un résumé que parmi 17 études chez le porc, une seule avait employé le ClinOleic^{md}.⁽¹⁹⁾ L'utilisation de l'IntraLipid^{md} repose sur peu d'évidence solide et le ClinOleic^{md} encore moins. Une étude animale effectuée dans un modèle d'intoxication à la bupivacaïne chez le rat a évalué l'impact de l'IntraLipid^{md} par rapport au Lipovenoes^{md} une émulsion lipidique ressemblant au ClinOleic^{md} et contenant des triglycérides à chaîne moyenne, dont la source n'est pas l'huile d'olive et une petite quantité de triglycérides à chaîne longue.⁽²⁰⁾ Dans cette étude, un bolus sur 30 secondes suivi d'une perfusion sur 3 minutes ont été utilisés aux mêmes doses dans les deux groupes. Dans la première partie de l'étude, les auteurs ont noté un taux de retour spontané à un rythme cardiaque égal dans les deux groupes (24/30 comparé à 23/30, respectivement, $p = 0,75$).⁽²⁰⁾ Par contre, moins de rats ont eu une récurrence d'asystolie dans le groupe ayant reçu l'IntraLipid^{md} contrairement au Lipovenoes^{md}: 2/23 comparé à 8/23, respectivement, $p = 0,03$). La récurrence d'asystolie a eu lieu entre 15 et

45 minutes après l'administration de l'émulsion lipidique sur une période de suivi de 120 minutes. Dans la deuxième partie de l'étude, les auteurs ont trouvé que les concentrations plasmatiques et myocardiques de bupivacaïne étaient plus faibles à 15 et 60 minutes dans le groupe ayant reçu l'IntraLipid^{md} par rapport au Lipovenoes^{md}.⁽²⁰⁾ Les auteurs ont conclu que les émulsions lipidiques contenant uniquement des triglycérides à chaîne longue comme l'IntraLipid^{md} pourraient être supérieures à celles contenant des triglycérides à chaîne moyenne et longue comme le Lipovenoes^{md} ou par analogie, le ClinOleic^{md}.

La question suivante se pose : est-ce que les résultats auraient été similaires au niveau du taux de récurrence de l'asystolie si une perfusion plus longue (30 à 60 minutes comme recommandé, contrairement aux 3 minutes de cette étude) ou si le ClinOleic^{md} avait été utilisé? En effet, ces résultats pourraient être les premiers à suggérer qu'une perfusion d'émulsion lipidique est essentielle pour assurer un effet soutenu de son action thérapeutique dans les intoxications. Dans une autre étude, Mazoit et collab. ont comparé la capacité de liaison *in vitro* de l'IntraLipid^{md} avec le Medialipide^{md}, une émulsion lipidique avec triglycérides à chaîne moyenne, en évaluant la bupivacaïne racémique, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne.⁽²¹⁾ Bien que le Medialipide^{md} ait déjà été rapporté comme ayant traité avec succès une arythmie ventriculaire associée avec l'utilisation de la ropivacaïne et la lidocaïne⁽²²⁾, Mazoit et collab. rapportent que l'IntraLipid^{md} est 2,5 fois plus efficace pour lier la bupivacaïne racémique, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne que le Medialipide^{md}.⁽²¹⁾

Les résultats des études décrites précédemment illustrent bien que d'autres évaluations devront être faites pour déterminer le meilleur profil efficacité/sécurité des différentes préparations commerciales d'émulsion lipidique dans le traitement des intoxications.

De façon intéressante, une étude *in vitro* a comparé l'interaction de trois médicaments (amiodarone, kétamine, et amitriptyline) avec les deux préparations commerciales d'émulsion lipidique (IntraLipid^{md} et ClinOleic^{md}) qui nous concernent et un liposome synthétique de dispersion composé à 80:20 Mol% de phosphatidylcholine/phosphatidylglycérol phosphatidylglycérol.⁽²³⁾ Les résultats ont démontré qu'il y avait une meilleure interaction entre les médicaments et le liposome synthétique de dispersion qu'avec les deux préparations commerciales d'émulsion lipidique, suggérant ainsi que les préparations commerciales pourraient ne pas être le meilleur traitement compte tenu du mécanisme du siphon lipidique. L'IntraLipid^{md} et le ClinOleic^{md} se sont comportés essentiellement de la même façon.⁽²³⁾

Ce qui est applicable à l'effet thérapeutique du ClinOleic^{md} par rapport à l'IntraLipid^{md} est aussi vrai pour les effets indésirables : le même potentiel existe pour les deux formulations. De plus, le ClinOleic^{md} contient de l'oléate de sodium. En recherche, l'acide oléique est un produit administré à des animaux afin d'induire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).⁽²⁴⁾ Un cas d'ingestion chez l'humain rapporte également une toxicité pulmonaire importante sous forme de SDRA qui a commencé à se manifester le troisième jour suivant l'ingestion de 10 g d'oléate de sodium (50 ml d'une solution 20 %).⁽²⁵⁾ Comme la quantité d'émulsion lipidique administrée pour une intoxication est importante et sur un court laps de temps, la quantité d'oléate de sodium administrée pourrait être importante. En effet, 1000 ml de ClinOleic^{md} contiendrait 0,3 g d'oléate de sodium.⁽²⁶⁾ L'administration d'un bolus suivi d'une perfusion de 60 minutes

de ClinOleic^{md} aux doses recommandées chez un patient de 70 kg soit 1,5 ml/kg + 0,25 ml/kg/min résulterait en une administration intraveineuse de plus de 0,3 g d'oléate de sodium. Ultiment, tout SDRA sera difficilement imputable au ClinOleic^{md} considérant que ce dernier ne devrait être administré que dans les cas réfractaires d'instabilité hémodynamique lors d'intoxication sévère.

Ainsi, devant le peu de cas rapportés avec utilisation du ClinOleic^{md}, il est sage de favoriser l'IntraLipid^{md} lorsque les deux préparations sont disponibles.

Figure 1 – Émulsion lipidique de la marque déposée INTRALIPID



Crédits : Benoit Bailey, toxicologue, CHU Sainte-Justine

Figure 2 – Émulsion lipidique de la marque déposée CLINOLEIC



Crédits : Sonia Badeaux, pharmacienne, CSSS de Manicouagan

Conclusion

Le changement prévu de l'IntraLipid^{md} pour le ClinOleic^{md} en nutrition parentérale devrait inciter le clinicien à la plus grande prudence lorsque survient une situation où l'administration d'émulsion lipidique pour le traitement d'une intoxication est envisagée. Cette modalité thérapeutique serait réservée aux cas réfractaires, après optimisation des autres traitements reconnus, et ce, autant pour l'arrêt cardiaque que le traitement du choc. Les pharmacies d'établissements pourraient idéalement conserver les stocks restants d'IntraLipid^{md} pour les intoxications jusqu'à la date de péremption et utiliser le ClinOleic^{md} pour l'hyperalimentation parentérale. Cependant, face à un cas d'intoxication réfractaire et pour lequel tous les autres traitements reconnus ont été utilisés de façon optimale et adéquate sans succès, le clinicien ne devrait pas hésiter à utiliser le ClinOleic^{md} si aucun stock d'IntraLipid^{md} n'est disponible.

Pour toute correspondance

Benoit Bailey
Département de Pédiatrie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4931, poste 6276
Télécopieur : 514 345-4823
Courriel : benoit.bailey@umontreal.ca

Références

- 1) Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 412-5.
- 2) [En ligne] www.lipidrescue.org (consulté le 2013-02-27).
- 3) Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions used as an antidote: A systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol* 2010; 48: 1-27.
- 4) Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas* 2011; 23:123-41.
- 5) Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009;16:815–24.
- 6) Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Me* 2010; 35: 152-61.
- 7) Picard J, Ward SC, Zumpo R, Meek T, Barlow J, Harrop-Griffiths W. Guidelines and the adoption of 'lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia* 2009; 64: 122-5.
- 8) Perez E, Bania TC, Medlej K, Chu J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 1284-9.
- 9) Perez E, Medlej K, Bania T, Yang J, Chu J. Does the infusion rate of intravenous fat emulsion in severe verapamil toxicity affect survival and hemodynamic parameters? *Acad Emerg Med* 2009; 16: S154.
- 10) McAllister RK, Tutt CD, Colvin CS. Lipid 20% emulsion ameliorates the symptoms of olanzapine toxicity in a 4 year old. *Amer J Emerg Med* 2012; 30: 1012.e1-2.
- 11) Taftachi F, Sanaei-Zadeh H, Sepehrian B, Zamani N. Lipid emulsion improves Glasgow coma scale and decreases blood glucose level in the setting of acute non-local anesthetic drug poisoning-a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 Suppl 1: 38-42.

- 12) Hillyard SG, Barrera-Groba C, Tighe R. Intralipid reverses coma associated with zopiclone and venlafaxine overdose. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 582-3.
- 13) Harvey M, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009; 108: 1163-8.
- 14) Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Edelman G, Feinstein DL, Weinberg GL. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology* 2009; 11: 498-505.
- 15) Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol* 2011; 49: 277-83.
- 16) Harvey M, Cave G, Lahner D, Desmet J, Prince G, Hopgood G. Insulin versus lipid emulsion in a rabbit model of severe propranolol toxicity: A pilot study. *Crit Care Res Pract* 2011; 2011: 361737.
- 17) Geib AJ, Liebelt E, Manini AF. Clinical experience with intravenous lipid emulsion for drug-induced cardiovascular collapse. *J Med Toxicol* 2012; 8: 10-4.
- 18) French D, Smollin C, Ruan W, Wong A, Drasner K, Wu AHB. Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies. *Clin Tox* 2011; 49: 801-9.
- 19) Markos MA, Rubinstein I, Weinberg G. Pig is unsuitable model to investigate mechanisms underlying lipid rescue of local anesthetic-induced cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185: A3154.
- 19) Li Z, Xia Y, Dong X, Xia F, Wang X, Dong H, Jin Z, Ding X, Papadimos TJ, Xu X. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2011; 115: 1219-28.
- 20) Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009; 110: 380-6.
- 21) Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106: 1572-4.
- 22) Lokajová J, Holopainen JM, Wiedmer SK. Comparison of lipid sinks in sequestering common intoxicating drugs. *J Sep Sci* 2012; 35: 3106-12.
- 23) Schuster DP. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 245-60.
- 24) Okumura T, Suzuki K, Kumada K, et al. Severe respiratory distress following sodium oleate ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 587-9.
- 25) [En ligne] http://www.baxterhealthcare.com.au/downloads/healthcare_professionals/cmi_pi/clinoleic_pi.pdf (consulté le 2013-02-27).

LES PATIENTS SONT-ILS À RISQUE D'UNE TOXICITÉ INDUITE PAR LES CONTAMINANTS RETROUVÉS DANS UNE ÉMULSION LIPIDIQUE À BASE D'HUILE DE POISSON POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE?

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Mathieu Valcke, Ph. D.

Toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Maxime Thibault, M. Sc.

Pharmacien, CHU Sainte-Justine

Valérie Marchand, M.D., F.R.C.P.C.

Gastro-entérologue pédiatrique, CHU Sainte-Justine

Résumé

Les émulsions lipidiques à base d'huile de poisson sont de plus en plus utilisées pour le traitement de la cholestase associée à l'alimentation parentérale chez les nourrissons et les enfants recevant de l'alimentation parentérale à long terme. Pour cette indication, une dose de 1 g/kg/jour en perfusion intraveineuse continue est généralement utilisée. Celle-ci est de 5 à 10 fois plus élevée que la dose de 0,1 à 0,2 g/kg/jour approuvée en Europe. Cette étude a été menée pour déterminer le niveau de divers contaminants potentiellement toxiques retrouvés dans une émulsion lipidique à base d'huile de poisson, pour évaluer le potentiel d'exposition à ces contaminants et pour estimer le risque toxicologique auquel les patients recevant ce produit pourraient être exposés. Un échantillon de 100 ml de cette émulsion lipidique a été analysé au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec afin d'en déterminer la teneur en métaux et en composés organochlorés et organobromés. Les résultats n'ont pas suscité de préoccupations toxicologiques significatives quant à la présence de certains contaminants pour les patients recevant une dose de 1 g/kg/jour en traitement de la cholestase associée à l'alimentation parentérale.

Introduction

La cholestase associée à l'alimentation parentérale (CAAP) est une complication grave, potentiellement fatale, de l'alimentation parentérale à long terme. Les nourrissons et les enfants atteints du syndrome de l'intestin court et qui reçoivent de l'alimentation parentérale durant des années sont particulièrement susceptibles de développer cette condition.⁽¹⁾ Les facteurs de risque de la CAAP identifiés parmi cette population comprennent la naissance prématurée, le sepsis et la durée de l'alimentation parentérale.⁽²⁾ Des composantes de l'alimentation parentérale ont été identifiées comme facteurs de risque. La recherche récente a ciblé les émulsions lipidiques, particulièrement celles à base d'huile de soya, comme facteurs contributifs.⁽³⁾

Trois mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer le lien entre les émulsions lipidiques et la CAAP. Les phytostérols présents dans l'huile de soya inhibent le transport de la bilirubine à travers les hépatocytes, ce qui conduit à la cholestase. Les acides gras polyinsaturés oméga-6, qui représentent la majeure partie des lipides issus de l'huile de soya, sont métabolisés en éicosanoïdes pro-inflammatoires qui contribuent au dommage hépatique. Enfin, les faibles concentrations de tocophérol dans ces émulsions sont insuffisantes pour prévenir la peroxydation des lipides et les dommages oxydatifs qui en découlent.⁽⁴⁾

L'utilisation de lipides d'autres sources que le soya a été proposée comme solution à ce problème. Une émulsion lipidique à base d'huile de poisson a été utilisée avec succès chez des patients pédiatriques atteints d'une CAAP sévère au Canada et aux États-Unis. L'huile de poisson a été obtenue à l'aide d'un programme d'usage compassionnel aux États-Unis ou par le Programme d'accès spécial de Santé Canada, puisque ce produit n'est pas approuvé par la FDA ni par Santé Canada. Des séries de cas et des études de cohorte rétrospectives avec contrôles historiques ont été publiées, démontrant une réduction significative de la bilirubine directe chez les patients traités avec l'huile de poisson.^(3,5-7) Quelques auteurs ont suggéré une réduction possible du recours à la transplantation hépatique chez ces patients, voire de la mortalité.⁽⁸⁾ Cependant, la publication d'études cliniques de qualité, comme un essai randomisé contrôlé, ainsi que des données d'innocuité à long terme restent à venir.⁽⁹⁾

Dans les études publiées jusqu'à maintenant, l'huile de poisson est utilisée à une dose de 1 g/kg/jour, seule ou en combinaison avec l'huile de soya.^(3,8) En Europe, ce produit est approuvé comme supplément d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à une dose de 0,1 à 0,2 g/kg/jour (maximum 14 g/jour), en combinaison avec d'autres émulsions lipidiques.⁽¹⁰⁾ En raison de la dose de 5 à 10 fois plus élevée utilisée en traitement de la CAAP, certains cliniciens se sont questionnés sur le risque d'exposition à des contaminants retrouvés dans l'huile de poisson. Cette inquiétude découle de celles formulées à l'endroit des suppléments alimentaires d'huile de poisson offerts en tant que produits de santé naturels.⁽¹¹⁻¹³⁾ Nous avons mené cette étude ayant pour objectifs : 1) d'évaluer les teneurs de divers contaminants dans une émulsion lipidique à base d'huile de poisson; et 2) d'estimer le risque toxicologique associé à ces teneurs.

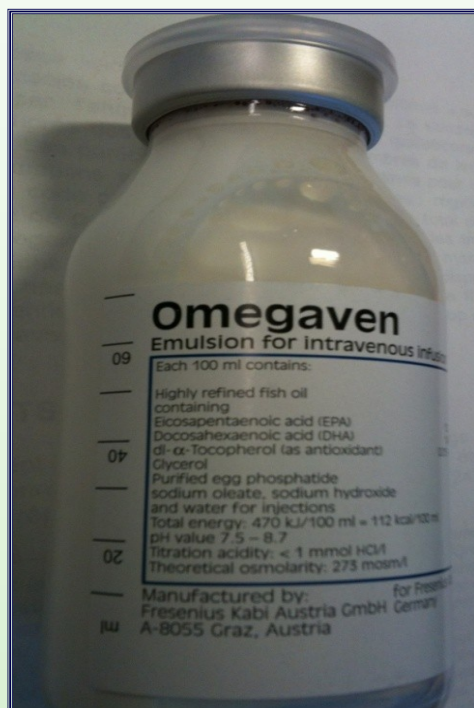
Méthode

Un échantillon de 100 ml (figure 1) d'une émulsion lipidique à base d'huile de poisson hautement purifiée (Omegaven^{md}, Fresenius-Kabi Pharma Austria GmbH, Lot 16EE0057, fabriqué le 2011-05-08, date d'expiration le 2012-11-08) achetée par un hôpital de soins tertiaires pédiatriques, a été envoyé au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (Québec, Canada) pour analyses. Les analyses de métaux ont été effectuées par spectrométrie par torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS), tandis que les analyses de composés organiques ont été réalisées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

Afin d'estimer le risque associé aux contaminants organiques détectés pour les patients recevant l'émulsion lipidique à base d'huile de poisson, deux scénarios d'exposition ont été évalués.

Le scénario dit « raisonnable » considérait seulement les composés pour lesquels des concentrations supérieures à la limite de détection (LD) ont été mesurées. Le scénario dit « conservateur », quant à lui, attribuait la moitié de la LD aux composés non détectés par la méthode analytique, et ne concernait que certaines familles de composés, c'est-à-dire les BPC et les chlordanes. Les BPC, Parlar et chlordanes totaux ont été calculés (le dernier étant la somme de trans- et cis-nonachlore ainsi que α -chlordane). Les deux scénarios d'exposition ont supposé l'administration d'une perfusion intraveineuse continue de 1 g/kg/jour de l'émulsion lipidique à base d'huile de poisson. Les doses d'exposition ainsi obtenues ont été comparées à des valeurs toxicologiques de références (VTR) pertinentes, c'est-à-dire la plus basse (sévère) valeur, pour une même substance, entre les doses journalières tolérables (DJA) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les doses de références (RfD) établies par la US EPA.

Figure 1 – Échantillon d'une émulsion lipidique à base d'huile de poisson



Crédits : Pierre-André Dubé, pharmacien, INSPQ

Résultats

De faibles concentrations d'Ag (0,01 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,001 $\mu\text{g/g}$; limite de quantification (LQ) = 0,0052 $\mu\text{g/g}$), de Cu (0,07 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,0043 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,0145 $\mu\text{g/g}$), de Mg (0,24 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,1616 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,5388 $\mu\text{g/g}$), de Ni (0,004 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,0037 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,0125 $\mu\text{g/g}$) et de Rb (0,006 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,0015 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,0049 $\mu\text{g/g}$) ont été mesurées. Les seuls éléments présents en concentrations significatives étaient le potassium, à 13 $\mu\text{g/g}$ (LD = 0,3413 $\mu\text{g/g}$; LQ = 1,1377 $\mu\text{g/g}$) et le sodium à 73 $\mu\text{g/g}$ (LD = 0,2472 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,8239 $\mu\text{g/g}$), deux éléments essentiels à l'organisme humain et qui y sont homéostasiés.

La présence d'oléate de sodium et hydroxyde de sodium dans l'émulsion lipidique investiguée explique probablement les concentrations de sodium observées. Les autres métaux n'ont pas été détectés (étendue des LD: 0,0002 µg/g [uranium] – 1,0677 µg/g [fer]).

Des traces des composés suivants, potentiellement toxiques, ont été détectés dans l'échantillon investigué: BPC 138 (0,52 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), BPC 153 (0,95 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), BPC 180 (0,26 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), BPC 187 (0,25 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), Parlar 26 (0,53 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), Parlar 50 (1,4 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), cis-nonachlore (0,25 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), trans-nonachlore (0,52 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), α-chlordane (0,43 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), hexachlorobenzène (0,65 µg/kg; LD = 0,38 µg/kg), p,p'-DDE (1,8 µg/kg; LD = 0,58). Les autres composés organochlorés recherchés par l'analyse GC-MS n'ont pas été détectés.

Les doses obtenues sur la base des deux scénarios d'exposition décrits dans la section méthode sont présentées au tableau 1 (voir p. 77). Pour le scénario dit « raisonnable », les doses d'exposition variaient entre 0,65 ng/kg/j d'hexachlorobenzène (HCB) et 1,93 ng/kg/j de Parlar totaux, alors que la dose de BPC totaux se chiffrait à 1,72 ng/kg/j. Cette dernière correspond approximativement à 25 % de l'imprégnation moyenne des Canadiens.⁽¹⁴⁾ En ce qui concerne le scénario dit « conservateur », les valeurs correspondantes étaient 0,65 ng/kg/j (HCB) et 14 ng/kg/j (BPC totaux).

La comparaison des doses obtenues avec les VTR pertinentes résulte en un rapport « dose d'exposition/VTR » variant entre 0,0036 (p,p'-DDE) et 0,086 (BPC totaux) pour le scénario « raisonnable » et entre 0,0005 (Mirex) et 0,72 (BPC totaux) selon le scénario « conservateur » (tableau 1, p. 77). Des VTR n'ont pas été trouvées pour le PBB 153 et les congénères BDE.

Discussion

Cette étude exploratoire avait pour objectif d'évaluer les teneurs de divers contaminants dans une émulsion lipidique à base d'huile de poisson et d'estimer le risque toxicologique y étant associé. Les résultats présentés au tableau 1 (voir p. 77) permettent cette appréciation. Ainsi, le risque toxicologique associé aux contaminants détectés dans l'échantillon investigué apparaît faible, puisqu'en aucun cas, la dose d'exposition estimée ne dépasse la VTR la plus faible répertoriée pour chaque substance. Même en considérant le scénario d'exposition conservateur, hautement improbable, l'exposition la plus élevée, soit celle aux BPC totaux, ne correspond qu'à 72 % de la DJA de l'OMS. La hausse importante de cette exposition en considérant le scénario conservateur en comparaison du scénario raisonnable est en fait attribuable à la LD élevée des BPC 28 et 52, soit respectivement de 1,9 et 19 µg/kg. De plus, la DJA de l'OMS pour les BPC totaux est elle-même considérée comme très conservatrice (protectrice), car elle est basée sur des effets toxiques du congénère de BPC le plus toxique (Aroclor 1254), lesquels ont été observés chez des singes Rhésus, une espèce considérée comme étant plus sensible que l'humain aux effets de cette substance.⁽¹⁵⁾

La principale limite de cette étude réside en ce qu'elle ne porte que sur un échantillon issu d'un lot unique. Toutefois, cette étude n'avait qu'une visée exploratoire afin de vérifier s'il était justifié de pousser plus loin l'investigation. Une autre limite découle du fait que les scénarios d'exposition ont considéré l'exposition parentérale, et donc directement des doses « internes » alors que les VTR sont applicables à l'exposition orale. Par conséquent, les scénarios d'exposition n'ont pas pris en considération la biodisponibilité et l'effet de premier passage hépatique des contaminants investigués. Dans les faits, des VTR élaborées en tenant compte de ces phénomènes auraient été inférieures à celles indiquées au tableau 1 (voir p. 77), avec pour conséquence un rapport « dose/VTR » plus élevé. Toutefois, à la lumière des rapports obtenus, il apparaît raisonnable de présumer qu'ils demeureraient inférieurs à 1 même s'ils étaient basés sur la dose interne. En effet, la biodisponibilité des substances devrait être inférieure à 1 % dans tous les cas pour que ces rapports s'approchent de la valeur de 1, et ce, en considérant le scénario d'exposition dit « raisonnable ».

Conclusion

Malgré les limites de cette étude, on peut tout de même conclure que l'évaluation réalisée ne fait pas ressortir de préoccupations d'ordre toxicologique en ce qui concerne les contaminants détectés dans l'échantillon d'émulsion lipidique à base d'huile de poisson qui a été soumis pour analyse en laboratoire. Il ne semble pas pertinent à ce moment-ci de recommander aux cliniciens d'effectuer une surveillance biologique de métaux lourds ou de composés organiques chez leurs patients recevant cette émulsion lipidique en perfusion intraveineuse continue. D'autres études plus élaborées comprenant plusieurs lots différents du produit sont cependant nécessaires afin d'écartier totalement tout risque toxicologique potentiel, puisque la présente analyse ne portait que sur un échantillon, alors que le degré de contamination pourrait varier d'un lot de production à l'autre.

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

Tableau 1 – Doses d'exposition aux contaminants détectés dans l'émulsion lipidique d'huile de poisson selon les scénarios d'exposition dits « raisonnable » ou « conservateur », et comparaison avec la VTR correspondante

Contaminant	VTR (ng/kg.j)	Scénario « raisonnable » d'exposition			Scénario « conservateur » d'exposition		
		Concentration (µg/kg de lipides)	Dose d'exposition (ng/kg.j)	Rapport : Dose/VTR	Concentration (µg/kg de lipides)	Dose d'exposition (ng/kg.j)	Rapport : Dose/VTR
Aldrine ^a	100	-	-	-	1,0	0,10	0,0010
BDE	n. d.	-	-	-	26,7	2,67	-
β-HCH ^a	20	-	-	-	2,9	0,29	0,0145
Chlordanes totaux ^b (chlordane+nonachlore)	500	12,0	1,20	0,002	13,9	1,39	0,0028
BPC totaux ^c	20	17,2	1,72	0,086	143,4	14,34	0,7168
DDE+DDT ^a	500	18,0 ^f	1,80	0,0036	35,3	3,53	0,0071
Hexachlorobenzène ^d	160	6,5	0,65	0,0041	6,5	0,65	0,0041
Mirex ^b	200	-	-	-	1,0	0,10	0,0005
PBB 153	s. o.	-	-	-	1,9	0,19	-
Toxaphène (Parlar totaux) ^e	200	19,3	1,93	0,010	22,2	2,22	0,0111

^a DJA dans ⁽¹⁵⁾

^b RfD dans ⁽¹⁶⁾

^c DJA dans ⁽¹⁷⁾

^d DJA dans ⁽¹⁸⁾

^e VTR dans ⁽¹⁹⁾

^f DDE seulement

n. d. non disponible

s. o. sans objet

Références

- 1) Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007 May;4(5):277-87.
- 2) Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S70-S77.
- 3) Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Feb;48(2):209-15.
- 4) Diamond IR, Pencharz PB, Wales PW. Omega-3 lipids for intestinal failure associated liver disease. *Semin Pediatr Surg* 2009 Nov;18(4):239-45.
- 5) Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006 Jul;118(1):e197-e201.
- 6) Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, Puder M. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008 Mar;121(3):e678-e686.
- 7) de Meijer V, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009 Sep;33(5):541-7.
- 8) Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de M, V, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009 Sep;250(3):395-402.
- 9) Seida JC, Mager DR, Hartling L, Vandermeer B, Turner JM. Parenteral omega-3 Fatty Acid Lipid Emulsions for Children With Intestinal Failure and Other Conditions: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 Jun 8.
- 10) Monographie de produit. Omegaven^{md}. Fresenius-Kabi France 2008-02-05; [En ligne] http://www.fresenius-kabi.fr/data/produit/document_produit_501.pdf (consulté le 2012-10-15).
- 11) Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB. Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish? *Arch Pathol Lab Med* 2003 Dec;127(12):1603-5.
- 12) Rawn DF, Breakell K, Verigin V, Nicolidakis H, Sit D, Feeley M. Persistent organic pollutants in fish oil supplements on the Canadian market: polychlorinated biphenyls and organochlorine insecticides. *J Food Sci* 2009 Jan;74(1):T14-T19.

- 13) Bourdon JA, Bazinet TM, Arnason TT, Kimpe LE, Blais JM, White PA. Polychlorinated biphenyls (PCBs) contamination and aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonist activity of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements: implications for daily intake of dioxins and PCBs. *Food Chem Toxicol* 2010 Nov;48(11):3093-7.
- 14) Carrier G, Bouchard M, Gosselin NH, El Majidi N. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. Institut national de santé publique du Québec 2006-10; [En ligne] http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation_Risques_BPC2.pdf (consulté le 2012-11-09).
- 15) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels (RIVM report 711701 025). National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) 2001-03; [En ligne] <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf> (consulté le 2013-01-17).
- 16) Integrated Risk Information System (IRIS). U S Environmental Protection Agency 2013-01-17; [En ligne] <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList> (consulté le 2013-01-17).
- 17) Faroon OM, Keith S, Smith-Simon C, De Rosa CT. Polychlorinated biphenyls: human health aspects - Consise International Chemical Assessment Document 55. International Programme on Chemical Safety (IPCS) and World Health Organization (WHO) 2003; [En ligne] <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad55.htm> (consulté le 2012-11-09).
- 18) Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization (WHO) 2008;1(3) [En ligne] http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf (consulté le 2013-01-17).
- 19) Chan HM, Yeboah F. Total toxaphene and specific congeners in fish from the Yukon, Canada. *Chemosphere* 2000 Aug;41(4):507-15.

