

BULLETIN D'INFORMATION TOXICOLOGIQUE

Volume 29, numéro 4, novembre 2013

*Institut national
de santé publique*

Québec 

Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie

Bulletin d'information toxicologique

Rédacteur en chef

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

Rédacteur 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.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



TABLE DES MATIÈRES

BOÎTE À OUTILS DE LA SAMHSA POUR CONTRER LES SURDOSES D'OPIOÏDES	123
DÉCÈS ATTRIBUABLES AUX INTOXICATIONS PAR OPIOÏDES AU QUÉBEC, 2000 À 2009	125
CHANGEMENTS AUX INDICATIONS DE N-ACÉTYLCYSTÉINE AU ROYAUME-UNI	127
TOXICITÉ CHRONIQUE DE LA KÉTAMINE	133
LES ANTIDOTES EN TOXICOLOGIE D'URGENCE – GUIDE D'UTILISATION ET D'ADMINISTRATION (4 ^E ÉDITION)	140

BOÎTE À OUTILS DE LA SAMHSA POUR CONTRER LES SURDOSES D'OPIOÏDES

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

Les surdoses par médicaments opioïdes sont maintenant considérées comme un enjeu majeur de santé publique. L'objectif de cet article est de présenter brièvement la boîte à outils élaborée par la Substance Abuse and Mental Health Services Administration des États-Unis.

Éditorial

En août 2013, la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) des États-Unis a publié une boîte à outils afin d'aider à prévenir les surdoses d'opioïdes.⁽¹⁾ L'élaboration de ce document faisait suite à un rapport émis en janvier 2012 par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ce rapport mentionnait que les décès par surdoses de médicaments opioïdes étaient maintenant considérés comme un enjeu majeur de santé publique, surclassant depuis 2003 les décès par cocaïne ou par héroïne aux États-Unis.⁽²⁾ Le Québec ne fait évidemment pas exception à ce phénomène.

On peut retrouver dans la boîte à outils de la SAMHSA les cinq sections suivantes :

- 1) [Faits saillants pour les membres de la communauté](#);
- 2) [Cinq étapes essentielles pour les premiers intervenants](#);
- 3) [Conseils de sécurité pour les patients et pour les membres de leur famille](#);
- 4) [Information pour les prescripteurs](#);
- 5) [Récupération à la suite d'une surdose d'opioïdes – Ressources pour les survivants d'une surdose et pour les membres de leur famille](#).

Quelques points intéressants :

- ◆ Chaque section est courte, directe et précise. Le langage utilisé s'adapte autant au grand public qu'aux professionnels de la santé. Les documents ne sont disponibles qu'en version anglaise.
- ◆ On rapporte une formation réalisée par la Faculté de médecine de l'Université de Boston, en collaboration avec le Département de santé publique du Massachusetts, entre autres, sur la prescription efficace et sécuritaire d'opioïdes pour le traitement de la douleur chronique. Cette formation est également accessible aux professionnels de la santé du Québec au www.opioidprescribing.com. L'inscription y est gratuite et n'a pas été commanditée par des compagnies pharmaceutiques.

- ♦ Il est intéressant de voir à quel point l'utilisation de la naloxone par les toxicomanes est préconisée dans cette boîte à outils. On décrit principalement son administration par voie intramusculaire ou intraveineuse, sans toutefois aborder la voie intranasale qui semble privilégiée par d'autres auteurs.

Malheureusement, la plupart des programmes sont spécifiques aux États-Unis et certains contextes législatifs ne s'appliquent pas au Québec. Malgré tout, les principes de base sont les mêmes. Une adaptation de ces outils au contexte québécois et l'élaboration de stratégies préventives seraient à envisager par nos organismes de santé publique. Il serait également intéressant que des chercheurs québécois effectuent des études pilotes sur l'utilisation de la naloxone dans un contexte préhospitalier (par les ambulanciers, mais également par les toxicomanes).

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) Substance Abuse and Mental Health Services Administration. SAMHSA Opioid Overdose Prevention Toolkit. HHS Publication No. (SMA) 13-4742. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013. [En ligne] <http://store.samhsa.gov/product/Opioid-Overdose-Prevention-Toolkit/SMA13-4742> (consulté le 2013-09-25).
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC grand rounds : Prescription drug overdoses – A U.S. epidemic. MMWR 2012;61(1):10-13. [En ligne] <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6101a3.htm> (consulté le 2013-09-25).

DÉCÈS ATTRIBUABLES AUX INTOXICATIONS PAR OPIOÏDES AU QUÉBEC, 2000 À 2009

Mathieu Gagné, M. Sc.

Agent de recherche, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

Les décès attribuables aux intoxications par médicaments opioïdes sont en nette progression au Québec. L'objectif de cet article est de présenter un résumé du rapport récemment publié par l'Institut national de santé publique du Québec.

Article d'intérêt

Alors que la mortalité attribuable aux intoxications liées aux médicaments opioïdes augmente depuis la fin des années 1990 aux États-Unis, un rapport publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) révèle une tendance similaire au Québec.⁽¹⁾

Ainsi, considérant que les prescriptions de médicaments opioïdes ont augmenté au Québec au cours des dernières années, les auteurs de ce rapport ont examiné la tendance temporelle de la mortalité attribuable aux intoxications par opioïdes au Québec entre 2000 et 2009.

Sur la base des données du Fichier des décès du Registre des événements démographiques et du Bureau du coroner du Québec, les auteurs ont constaté que le taux de mortalité attribuable aux intoxications par opioïdes a augmenté de manière importante au Québec entre 2000 et 2009, tant chez les hommes (9,4 % en moyenne par année) que chez les femmes (10,2 % en moyenne par année). Chez les hommes, le taux ajusté de mortalité attribuable aux intoxications par opioïdes est passé de 1,9 à 3,7 décès par 100 000 personnes entre 2000 et 2009. Chez les femmes, ce taux est passé de 1,0 à 2,2 décès par 100 000 personnes au cours de la même période. Le rythme de cette augmentation apparaît plus élevé chez les individus âgés de 50 à 64 ans (20,9 % en moyenne par année chez les hommes et 13,7 % en moyenne par année chez les femmes) et elle semble essentiellement associée aux intoxications par médicaments opioïdes.

Les médicaments opioïdes sont parmi les outils médicaux les plus efficaces pour traiter la douleur chronique, mais peuvent parfois faire l'objet de mésusages. Compte tenu de l'augmentation des décès par intoxication aux médicaments opioïdes rapportée ici, les médecins, les pharmaciens, les infirmières et les autres professionnels œuvrant dans le domaine de la prévention doivent être informés de ces constats.

Le rapport est accessible à : <http://www.inspq.qc.ca/publications/notice.asp?E=p&NumPublication=1738>.

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

Référence

- 1) Gagné M, Dubé PA, Perron PA, Langlois E, Légaré G, *et al.* Décès attribuables aux intoxications par opioïdes au Québec, 2000 à 2009. Institut national de santé publique du Québec, 22 novembre 2013. [En ligne] <http://www.inspq.qc.ca/publications/notice.asp?E=p&NumPublication=1738> (consulté le 2013-11-22).

CHANGEMENTS AUX INDICATIONS DE N-ACÉTYLCYSTÉINE AU ROYAUME-UNI

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

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

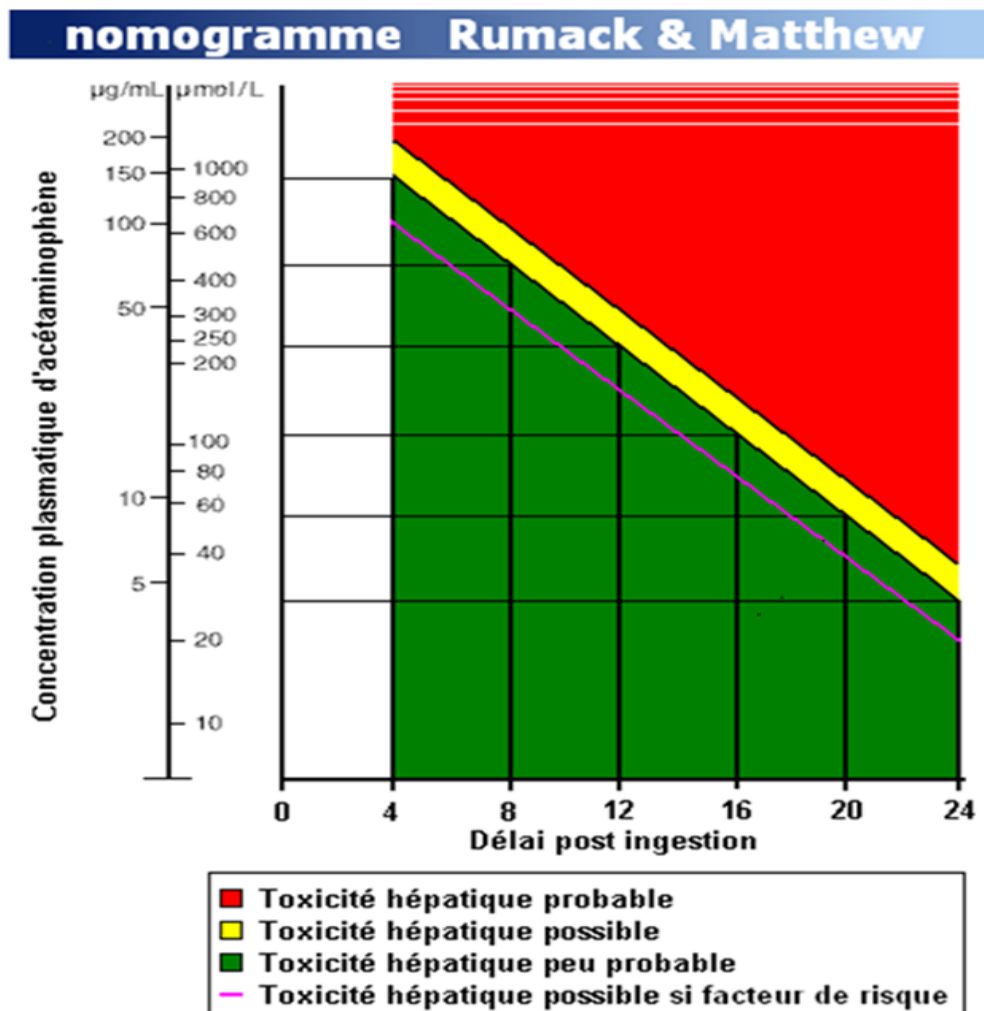
Résumé

En septembre 2012, le Medicines and Health Products Regulatory Agency du Royaume-Uni a abaissé le seuil de traitement pour une intoxication aiguë à l'acétaminophène à une concentration 4 heures postingestion de 100 mg/L (662 µmol/L). Dans TOXBASE^{md}, l'outil de gestion des centres antipoison britanniques, la dose d'ingestion potentiellement toxique a aussi été abaissée à 75 mg/kg et devient donc la dose en référence pour diriger un patient vers un centre hospitalier. Puisque l'acétaminophène est un analgésique couramment utilisé, il est souvent impliqué dans des intoxications intentionnelles et non intentionnelles. Le Centre antipoison du Québec a participé à une étude des implications qu'il risque d'y avoir en suivant les recommandations britanniques sur les appels qu'il reçoit concernant l'acétaminophène. Avant d'adopter les mesures préconisées par les instances britanniques, il est pertinent de considérer leurs coûts-bénéfices et de revoir l'évidence ayant, depuis plus de 30 ans, établi la dose toxique des ingestions aiguës à 150 mg/kg et la concentration 4 heures postingestion de 150 mg/L (1000 µmol/L) comme seuil de traitement à la n-acétylcystéine.

Lettre au rédacteur

En septembre 2012, le Medicines and Health Products Regulatory Agency (MHRA) du Royaume-Uni a établi de nouvelles recommandations quant au seuil de traitement pour les intoxications aiguës à l'acétaminophène.⁽¹⁾ Cette décision suivait quelques cas d'hépatotoxicité et de décès chez des patients chez qui le traitement à la n-acétylcystéine n'avait pas été jugé initialement nécessaire. Le détail de ces cas, dans un document accessible sur le site Internet du MHRA, laisse présumer que certains cas n'auraient pas été bien évalués par l'équipe traitante. Il est par conséquent important de se demander si les guides de traitement actuellement utilisés doivent être modifiés pour pallier des évaluations de risque incomplètes ou inadéquates. Depuis une trentaine d'années, le nomogramme de Rumack-Matthew (figure 1) est utilisé internationalement et aucune étude observationnelle n'est disponible pour évaluer l'incidence de cas qui ont développé une hépatotoxicité en dépit de cet outil. Les premières études de Prescott avaient démontré une absence d'hépatotoxicité à des concentrations sériques inférieures à 120 mg/L (795 µmol/L) obtenues 4 heures postingestion et des études subséquentes avaient permis de discriminer ces cas avec des concentrations inférieures à 50 mg/L (330 µmol/L) à 12 heures postingestion.⁽²⁾ Plusieurs de ces patients avaient aussi ingéré d'autres substances incluant l'éthanol.

Figure 1 – Nomogramme de Rumack-Matthew



Note : La ligne d'hépatotoxicité possible est celle qui passe à 4 heures par 1000 µmol/L et à 24 heures par 30 µmol/L. Facteurs de conversion pour l'acétaminophène : 1 µmol/L = 0,151149 µg/mL (ou mg/L); 1 µg/mL (ou mg/L) = 6,616 µmol/L. Traduction et adaptation de la référence : Rumack BH, Matthew H. Pediatrics 1975;55(6):871-6.

La particularité de la situation britannique avant les changements était l'utilisation de deux lignes de traitement et la distinction de patients selon deux appréciations de risque soit haut ou bas. Des cas considérés comme à « haut risque » étaient donc traités à une concentration d'acétaminophène plus basse (100 mg/L ou 662 µmol/L à 4 heures) que ceux à « risque normal » de développer une hépatotoxicité (200 mg/L ou 1350 µmol/L à 4 heures) sans égard à l'âge.

Au Centre antipoison du Québec (CAPQ), la ligne de 150 mg/L (1000 µmol/L) à 4 heures est utilisée pour tous. L'évidence concernant les facteurs constituant un risque plus élevé de développer une hépatotoxicité est relativement faible et souvent arbitraire.⁽³⁻⁵⁾ Il est vrai, par contre, que des cas d'hépatotoxicité se produisent à des doses inférieures aux seuils établis.⁽⁶⁾

Il est possible que l'histoire d'ingestion soit incorrecte ou que des individus possèdent une susceptibilité génétique particulière.⁽⁷⁾

Au Québec, seulement un cas d'ingestion d'acétaminophène a été rapporté au CAPQ soit un enfant de moins de 5 ans ayant développé une hépatotoxicité avec une dose potentiellement ingérée de 173 mg/kg. Ce cas n'avait pas été initialement examiné en centre hospitalier.⁽⁸⁾ Par ailleurs, il n'a pas été précisé non plus si d'autres doses d'acétaminophène lui avaient été administrées dans les 24 heures précédentes pour un état fiévreux.

Le fait d'abaisser le seuil de traitement à 100 mg/L (662 µmol/L) pour tous comporte des implications dans l'utilisation des ressources du système de santé et des urgences qui, dans le contexte québécois, sont déjà suffisamment occupées. Afin d'inclure tous les patients qui pourraient avoir une concentration au-dessus de ce seuil, il faut revoir quelles sont les doses ingérées par les patients qui devraient être confiés à un centre hospitalier. Les documents du MHRA et de TOXBASE^{md} (l'outil de référence en ligne produit par les centres antipoison britanniques) sont relativement imprécis quant aux données qui ont conduit aux modifications britanniques. Le rôle du Centre antipoison est de bien trier ces cas et de n'envoyer à un centre hospitalier que ceux qui représentent un risque potentiel d'hépatotoxicité. La décision de diriger vers un centre hospitalier tout cas d'ingestion de plus de 75 mg/kg comporte l'inconvénient d'envoyer beaucoup d'individus à très faible risque. Les coûts sociaux et systémiques de telles mesures doivent être évalués.

McQuade a publié une étude révisant des cas admis en centre hospitalier et a conclu que d'utiliser le seuil de 100 mg/L (662 µmol/L) engendrerait des coûts substantiels pour des patients nécessitant une admission de plus de 21 heures pour le protocole de n-acétylcystéine intraveineux. Plus récemment, Thompson a aussi constaté une augmentation des coûts pour les patients déjà aux urgences.⁽⁹⁻¹²⁾ Cependant, ceci amène à se questionner sur la réalité du travail des centres antipoison qui doivent faire une évaluation du risque avant de diriger un patient dans un centre hospitalier si le seuil de référence pour ingestion potentiellement toxique devient la limite supérieure de la dose thérapeutique permise. Par ailleurs, quelques données ont démontré que le risque de réaction anaphylactoïde à la n-acétylcystéine était plus élevé chez des individus avec une faible concentration sérique d'acétaminophène.⁽¹⁰⁾ Il est plausible que la nouvelle norme britannique occasionne davantage de réactions à la n-acétylcystéine en abaissant le seuil de traitement et en administrant l'antidote à des patients qui n'en avaient peut-être pas vraiment besoin.

Le CAPQ a recensé 4028 cas d'ingestion potentiellement toxique d'acétaminophène en 2010 et la majorité (63,3%) concernait des intoxications non intentionnelles. Afin d'en savoir davantage sur la question, une équipe du CAPQ a publié un résumé d'une étude conduite l'automne dernier recensant les cas d'ingestion d'acétaminophène pour le mois d'août 2012.⁽¹¹⁾ En appliquant les nouvelles normes britanniques, 54 patients supplémentaires auraient dû être envoyés aux urgences pour un dosage d'acétaminophène (tableau 1). À noter qu'une proportion importante de ces cas concernait des enfants chez qui le risque d'hépatotoxicité était déjà faible (tableau 2). Aussi, puisque les patients suicidaires devaient tous être dirigés vers un centre hospitalier pour prise en charge de leur geste, ils n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Tableau 1 – Répartition des intoxications à l'acétaminophène, selon les appels effectués au CAPQ entre le 1^{er} et le 31 août 2012

Type d'intoxication	Moins de 6 ans	Plus de 6 ans	Total
Inconnue	21	35	56
Intentionnelle suicidaire	0	130	130
Non suicidaire	97	25	122
Total	118	190	308

Tableau 2 – Répartition des doses potentiellement ingérées d'acétaminophène lors d'intoxications non intentionnelles (n = 122), selon les appels effectués au CAPQ entre le 1^{er} et le 31 août 2012

Catégorie d'âge	DPI < 74,9 mg/kg	DPI 75-199,9 mg/kg	DPI > 200 mg/kg	DPI 75-149,9 mg/kg	DPI > 150 mg/kg	Total
Moins de 6 ans	52	44	1	-	-	97
Plus de 6 ans	11	-	-	10	4	25
Total	63	44	1	10	4	122

DPI : dose potentiellement ingérée d'acétaminophène.

Avant d'adopter la norme britannique, il est nécessaire de se poser aussi la question corollaire de qui envoyer en centre hospitalier pour mesure de concentration sérique d'acétaminophène à la suite d'une ingestion. Il faut aussi estimer la probabilité d'une ingestion quelconque de produire une concentration à 4 heures qui mériterait d'être traitée. Et enfin, de faire une estimation de l'ensemble des coûts générés par ces modifications.

Doit-on simplement ajuster la dose potentiellement ingérée avec le même pourcentage de diminution de 33 % (150 mg/L ou 1000 µmol/L à 100 mg/L ou 662 µmol/L) qui a été appliqué au seuil de traitement et diriger les cas d'ingestion avec dose toxique de 100 mg/kg en milieu hospitalier? Quelques études pharmacocinétiques pourraient aussi être utilisées afin de calculer quelle dose ingérée aurait une probabilité de donner une concentration au-dessus de 100 mg/L (662 µmol/L) ou 150 mg/L. Un groupe de travail ayant publié un article sur cette question, auquel le CAPQ a participé, s'y penche actuellement et est en train de mener une étude de coût-efficacité afin de trouver des réponses. Pour le moment, l'équipe du CAPQ n'a pas jugé opportun de modifier les guides de pratique et les indications de traitement pour les intoxications aiguës à l'acétaminophène.

Remerciements

Aux cliniciennes et cliniciens du Centre antipoison du Québec pour la collecte des données : Guillaume Bélair, Marie-Pier Ferland, Véronique Gross, Anne Letarte et Catherine Savard.

Pour toute correspondance

Sophie Gosselin
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest, local C4.69
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
Télécopieur : 514 843-2852
Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

Références

- 1) M.H.R.A. Paracetamol overdose: Simplification of the use of intravenous acetylcysteine. [En ligne] <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON178225> (consulté le 2013-01-26).
- 2) Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *Lancet*. 1971;1(7698):519-22.
- 3) Buckley NA, Srinivasan J. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism?: a case for. *Drug Saf*. 2002;25(9):619-24.
- 4) Dargan PI, Jones AL. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism?: a case against. *Drug Saf*. 2002;25(9):625-32.
- 5) Myers RP, Shaheen AA, Li B, Dean S, Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(8):918-25; quiz 837.
- 6) Beer C, Pakravan N, Hudson M, Smith LT, Simpson K, Bateman DN, *et al*. Liver unit dmission following paracetamol overdose with concentrations below current UK treatment thresholds. *QJM*. 2007;100(2):93-6.
- 7) Critchley JA, Nimmo GR, Gregson CA, Woolhouse NM, Prescott LF. Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *British journal of clinical pharmacology*. 1986;22(6):649-57.
- 8) Communications personnelles, Anne Letarte. Centre Antipoison du Québec. 2012.
- 9) McQuade DJ, Dargan PI, Keep J, Wood DM. Paracetamol toxicity: what would be the implications of a change in UK treatment guidelines? *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(11):1541-7.
- 10) Waring WS, Stephen AF, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(6):496-500.

- 11) Gosselin S SC, Letarte A, Belair G, Gross V, Ferland MP. Consequences of changing the referral threshold for acetaminophen-related calls to the Québec poison control centre. Abstracts of the XXXIII International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 28–31 May 2013, Copenhagen, Denmark. *Clinical Toxicology*. 2013;51(4):273.
- 12) Thompson G, Fatima SB, Shah N, Kitching G, Waring WS. Impact of amending the acetylcysteine marketing authorisation on treatment of paracetamol overdose. *ISRN toxicology*. 2013;2013:494357.

TOXICITÉ CHRONIQUE DE LA KÉTAMINE

Alexandre Larocque, M.D., F.R.C.P.C.

Urgentologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Consultant en toxicologie, Centre universitaire de santé McGill et Centre antipoison du Québec

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

Urgentologue, Centre universitaire de santé McGill
Consultante en toxicologie, Centre universitaire de santé McGill et Centre antipoison du Québec

Résumé

La kétamine est un anesthésique dissociatif dont le potentiel psychoactif fait l'objet d'une consommation non thérapeutique en croissance. Son utilité dans le traitement de la douleur chronique ainsi que le mésusage qui en est fait ont le potentiel d'accroître certains effets toxiques jusqu'alors peu rapportés. Le présent article résume les connaissances actuelles sur les effets toxiques qui peuvent être retrouvés chez les utilisateurs chroniques de kétamine.

Introduction

Dans les années soixante-dix, la phencyclidine commençait à devenir problématique en thérapeutique comme anesthésique compte tenu des effets indésirables de psychose et de dysphorie documentés chez le tiers des patients.⁽¹⁾ Lors d'investigations et d'expérimentations avec les différents dérivés de la phencyclidine, la kétamine a alors été synthétisée. La kétamine, qui n'a que de 5 à 10 % du potentiel pharmacologique de la phencyclidine, a été utilisée d'abord en médecine vétérinaire. Le peu d'effets cardiovasculaires et l'absence de dépression respiratoire associés à son utilisation en doses thérapeutiques en font un médicament de choix pour les sédations procédurales en médecine d'urgence. Ces mêmes propriétés pharmacodynamiques en font aussi une drogue récréative prisée pour son profil sécuritaire.

L'abus de kétamine n'est pas nouveau; il a été décrit en Californie dans les années soixante-dix.⁽²⁾ Les effets recherchés en prise récréative durent environ une heure en insufflation nasale, mais peuvent persister jusqu'à 8 heures en prise orale. Les effets sont plus rapides en injection intraveineuse avec un pic d'action en moins d'une minute et un temps de recouvrement de 15 à 20 minutes.⁽¹⁾

Le principal mode d'action de la kétamine est d'inhiber le récepteur n-méthyl-d-aspartate (NMDA) dans le cortex cérébral et le système limbique. Il s'agit d'un des trois récepteurs du glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Le rôle du récepteur NMDA dans la physiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la cognition est de plus en plus étudié. La kétamine agit aussi comme antagoniste sur d'autres récepteurs soit les récepteurs muscariniques, sigma, et dopaminergiques (D2). Les effets indésirables de la phencyclidine, et bien qu'en fréquence moindre de la kétamine, sont à l'origine de nombreux modèles d'étude de la schizophrénie.^(3,4) À des concentrations physiologiques obtenues après des doses utilisées en sédation, la kétamine se lie aussi au complexe de recirculation des amines

biogènes. C'est ainsi que les effets de tachycardie, par augmentation des catécholamines dans la synapse, sont observés en thérapeutique.

Les effets de la kétamine en surdose aiguë sont relativement bien décrits dans les textes de toxicologie médicale et sont généralement une prolongation des effets thérapeutiques (euphorie, expérience extracorporelle) et la toxicité cardiorespiratoire est très rare et ne se voit qu'à très hautes doses.

Une des particularités de la kétamine retrouvée sur le marché noir est qu'elle n'est généralement pas produite dans des laboratoires clandestins, mais fait plutôt l'objet de mésusage de prescriptions thérapeutiques ou de vols dans des établissements médicaux ou vétérinaires. Elle est disponible sous une variété de formulations (liquide, capsules ou poudre) et est souvent adultérée avec des stimulants. Son utilité possible dans le traitement de la dépression, de la douleur chronique de même que de la dépendance aux opioïdes et à l'éthanol nécessite un examen plus approfondi des données disponibles ainsi que des études supplémentaires. Ceci permettrait de s'assurer que les bénéfices escomptés ne sont pas occultés par des risques qui restent encore à apprécier pleinement.

L'échelle rationnelle développée par Nutt et ses collaborateurs peut être utilisée pour classer les dangers associés à la kétamine : risques aigus ou chroniques physiques, dangers liés à la dépendance (recherche de plaisir) et risques sociaux (coûts sociétaux et de santé).⁽⁵⁾ Le but de cet article est de présenter certaines complications de plus en plus rapportées dans la littérature chez les utilisateurs chroniques de kétamine, le plus souvent à des fins récréatives.

Psychoses

Les travaux sur les antagonistes des récepteurs NMDA tels que la phencyclidine et la kétamine ont mené au cours des dernières années les chercheurs à jeter un regard nouveau sur la pathophysiologie des psychoses et de la schizophrénie sous l'angle de l'implication glutamatergique et non seulement dopaminergique.^(6,7) Ces modèles s'inscrivent dans le continuum d'observations concernant notamment la présence d'une concentration de glutamate inférieure à la moyenne dans le liquide céphalo-rachidien de patients souffrant de schizophrénie.⁽⁸⁾ La kétamine est bien connue comme étant un agent impliqué dans les troubles psychotiques induits par une substance. La similarité entre la toxicité produite par les antagonistes des récepteurs NMDA et des troubles psychotiques primaires rend l'évaluation de ces patients et l'établissement d'un diagnostic d'autant plus difficile, surtout que l'usage et l'abus de substances psychoactives surviennent fréquemment en concomitance avec un problème psychiatrique primaire.⁽⁹⁾ Des études exposant des volontaires sains et des volontaires schizophrènes à la kétamine ont démontré une similarité importante entre les deux groupes dans la perception de symptômes psychotiques positifs.⁽¹⁰⁾ D'autres études ont également montré que la kétamine reproduit assez fidèlement les symptômes psychotiques perçus par des schizophrènes décompensés.^(11,12) Malgré cette similarité quant à certains aspects, les symptômes psychotiques observés chez les utilisateurs de bloqueurs des récepteurs NMDA ne reproduisent pas complètement le spectre de symptômes retrouvés dans la schizophrénie.⁽¹³⁾ Certains auteurs

soulignent notamment que bien que la kétamine arrive à produire des idées de référence délirantes chez des volontaires sains, les troubles perceptuels sont de nature plus dissociative que franchement hallucinatoire et qu'il est difficile de distinguer ce qui pourrait être interprété comme des symptômes négatifs de la psychose des effets sédatifs de la kétamine.⁽¹⁴⁾ Bien que l'usage aigu de kétamine produise un état de psychose et que des symptômes du spectre de la psychose s'observent chez les utilisateurs chroniques, une revue récente de la littérature n'a pu établir de lien clair entre l'usage chronique et intensif de kétamine et le diagnostic d'un trouble psychotique.⁽¹⁵⁾

Déficit cognitif

L'impact de la kétamine sur le système nerveux central et sur les performances cognitives fait l'objet de nombreuses recherches et d'une certaine controverse. Plusieurs études animales et des modèles *in vitro* suggèrent effectivement que la kétamine pourrait avoir des effets délétères significatifs sur le cerveau en développement, notamment en favorisant une cytotoxicité apoptotique et excitotoxique et en affectant la neurogénèse par un effet sur les cellules souches neuronales, tant au stade de prolifération que de différenciation.⁽¹⁶⁾ La transposition clinique de ces résultats, souvent obtenus dans des conditions très particulières (notamment avec une exposition prolongée et à très hautes doses de kétamine), demeure l'objet de débats dans la littérature.⁽¹⁷⁾ Au-delà de l'impact de la kétamine sur le système nerveux central en développement, l'effet d'un usage répété ou chronique chez l'humain suscite également énormément d'intérêt. Dans une étude publiée en 2005, on démontrait que l'utilisation chronique de kétamine à des fins récréatives chez des adultes entraînait des modifications dans la transmission dopaminergique du cortex préfrontal en augmentant la disponibilité des récepteurs D1. Ce système est intimement lié à la mémoire et aux fonctions exécutives dans cette région du cerveau.⁽¹⁸⁾ Des tests cognitifs appliqués chez des consommateurs de kétamine abusant aussi d'autres drogues ont révélé des déficits de la mémoire verbale et visuelle par rapport à des non-utilisateurs, déficits qui demeuraient détectables malgré l'arrêt de la consommation.⁽¹⁹⁾ Cette persistance d'effets cognitifs au-delà de la phase aiguë de toxicité avait déjà été rapportée.⁽²⁰⁾ D'autres auteurs n'ont par contre pas observé un tel phénomène après une période d'abstinence prolongée, mais ont observé des déficits cognitifs persistants et des symptômes dépressifs d'intensité variable chez les utilisateurs réguliers.⁽²¹⁾ D'autres études notent également une perturbation du traitement de l'information verbale ainsi que de la mémoire verbale et visuelle chez les utilisateurs chroniques, perturbation dont l'intensité corrèle avec le degré cumulatif de consommation.⁽²²⁾ Encore une fois, plusieurs facteurs confondants (utilisation concomitante d'autres substances psychoactives, impact d'une maladie psychiatrique sous-jacente sur les fonctions cognitives, caractéristiques de base des consommateurs et des non consommateurs, etc.) forcent une analyse prudente de ces résultats, mais plusieurs études distinctes rapportent des résultats concordants, et ce, même en contrôlant pour l'impact de symptômes dépressifs chez cette population.⁽²³⁾

Cystite ulcéreuse

La cystite ulcéreuse a été initialement décrite à Toronto en 2007 par Shahani chez neuf patients présentant des symptômes d'infection urinaire tels que dysurie, ténesme, et hématurie douloureuse.⁽²⁴⁾ L'analyse et les cultures d'urines sont souvent négatives. Seules la tomodensitométrie ou la cystographie permettent d'identifier un épaississement de la muqueuse vésicale. Les biopsies démontrent dans presque tous les cas une inflammation ressemblant à un carcinome *in situ*.⁽²⁵⁾ Les lésions épithéliales seraient proportionnelles à l'importance de l'utilisation de kétamine, les utilisateurs journaliers étant susceptibles de présenter des lésions sévères. La cessation de la kétamine parvient dans la plupart des cas à soulager les symptômes, mais des cas sévères allant jusqu'à la nécessité de cystostomie ont été rapportés. Un seul cas a été rapporté en utilisation thérapeutique chez une adolescente de 16 ans traitée pour douleur chronique. Par ailleurs, une hydronéphrose, le plus souvent bilatérale, a été retrouvée dans une majorité (51 %) des patients avec cystite ulcéreuse causée par la kétamine.⁽²⁶⁾

Il est donc important de considérer cette entité chez des patients se présentant avec symptômes d'infection urinaire récidivante pour lesquelles les analyses habituelles sont non concluantes. Des communications personnelles des auteurs avec des intervenants de la rue porteraient à croire que cette affection est peut-être sous-diagnostiquée chez les travailleurs du sexe qui utilisent l'effet dissociatif de la kétamine dans le cadre de leurs activités.

Crampes abdominales de type colique biliaire

Des crampes abdominales de type colique biliaire ont été décrites principalement chez des utilisateurs chroniques avec consommation importante de kétamine. Les crampes abdominales sont parfois aussi interprétées comme un symptôme de sevrage et incitent les utilisateurs à consommer de nouveau, ce qui rend le sevrage difficile. Le peu d'études disponibles semble pointer vers une pathologie biliaire, puisque les tomodensitométries abdominales des patients présentant ce type de symptômes ont mis en évidence une dilation des voies biliaires communes se résorbant lors de l'abstinence de kétamine.^(27,28)

Sevrage

L'existence d'un phénomène de dépendance et d'un syndrome de sevrage à la kétamine fait l'objet de débats dans la littérature. Malgré tout, il est intéressant de noter qu'un phénomène de tolérance est bien décrit, tant chez l'animal qu'en utilisation thérapeutique chez l'enfant et en usage récréatif.^(21,29-32) L'importance de la dépendance chez les utilisateurs chroniques n'est pas bien quantifiée dans la littérature, bien que plusieurs cas soient décrits et que des auteurs se soient avancés sur des mécanismes possibles et des avenues de traitement.⁽³³⁾ Alors que certains auteurs décrivent un syndrome de sevrage psychologique marqué principalement par de l'anxiété et une avidité ou un fort désir (*craving*) de consommer, mais sans symptômes de sevrage physique, d'autres rapportent un syndrome psychologique accompagné dans certains cas de symptômes somatiques tels que des tremblements, de la diaphorèse et des palpitations.^(15,32,33) Une récente revue de la littérature souligne que bien que des symptômes

de sevrage tant au plan psychologique que physique soient de plus en plus rapportés, un syndrome spécifique de sevrage à la kétamine n'est pas encore décrit.⁽¹⁵⁾

Conclusion

Nous avons observé au cours des dernières années un regain d'intérêt pour la kétamine, tant comme agent thérapeutique pour de nouvelles indications aiguës et chroniques que pour son usage récréatif. De ce phénomène résulte une exposition répétée et parfois chronique à la kétamine chez une variété d'individus. Alors que les propriétés et les complications aiguës de la kétamine sont assez bien décrites, la toxicité chronique secondaire à cet agent anesthésique dissociatif reste à être décrite adéquatement. Plusieurs nouveaux phénomènes ont récemment été rapportés, dont les atteintes cognitives, psychiatriques et urologiques. Les phénomènes de dépendance et de sevrage restent également à qualifier. Il est donc d'une grande importance que les cliniciens et les chercheurs impliqués dans le traitement et l'étude de ces phénomènes émergents restent ouverts et n'hésitent pas à rapporter leurs observations afin que nous soyons pleinement en mesure d'apprécier les risques associés à une utilisation répétée ou chronique de la kétamine.

Pour toute correspondance

Sophie Gosselin
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest, local C4.69
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
Télécopieur : 514 843-2852
Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

Références

- 1) Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. *CNS spectrums* 2013;18(4):171-4.
- 2) Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NIDA research monograph* 1978 (21):119-47.
- 3) Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, *et al.* Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 1997;7(1):9-24.
- 4) Chatterjee M, Ganguly S, Srivastava M, Palit G. Effect of 'chronic' versus 'acute' ketamine administration and its 'withdrawal' effect on behavioural alterations in mice: implications for experimental psychosis. *Behavioural brain research* 2011;216(1):247-54.
- 5) Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007;369(9566):1047-53.

- 6) Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2012;38(5):958-66.
- 7) Corlett PR, Honey GD, Krystal JH, Fletcher PC. Glutamatergic model psychoses: prediction error, learning, and inference. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2011;36(1):294-315.
- 8) Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmuller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience letters* 1980;20(3):379-82.
- 9) Mathias S, Lubman DI, Hides L. Substance-induced psychosis: a diagnostic conundrum. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69(3):358-67.
- 10) Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2001;25(4):455-67.
- 11) Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1995;13(1):9-19.
- 12) Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, *et al.* Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1997;17(3):141-50.
- 13) Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 2013;162(7):661-70.
- 14) Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, *et al.* Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2006;189:173-9.
- 15) Morgan CJ, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction (Abingdon, England)* 2012;107(1):27-38.
- 16) Dong C, Anand KJ. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicology letters* 2013;220(1):53-60.
- 17) Soriano SG. Neurotoxicity of ketamine: known unknowns. *Critical care medicine* 2012;40(8):2518-9.
- 18) Narendran R, Frankle WG, Keefe R, Gil R, Martinez D, Slifstein M, *et al.* Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *The American journal of psychiatry* 2005;162(12):2352-9.

- 19) Liang HJ, Lau CG, Tang A, Chan F, Ungvari GS, Tang WK. Cognitive impairments in poly-drug ketamine users. *Addictive behaviors* 2013;38(11):2661-6.
- 20) Curran HV, Monaghan L. In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users. *Addiction* (Abingdon, England) 2001;96(5):749-60.
- 21) Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* (Abingdon, England) 2010;105(1):121-33.
- 22) Chan KW, Lee TM, Siu AM, Wong DP, Kam CM, Tsang SK, *et al.* Effects of chronic ketamine use on frontal and medial temporal cognition. *Addictive behaviors* 2013;38(5):2128-32.
- 23) Tang WK, Liang HJ, Lau CG, Tang A, Ungvari GS. Relationship between cognitive impairment and depressive symptoms in current ketamine users. *Journal of studies on alcohol and drugs* 2013;74(3):460-8.
- 24) Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 2007;69(5):810-2.
- 25) Oxley JD, Cottrell AM, Adams S, Gillatt D. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 2009;55(6):705-8.
- 26) Chu PS-K, Ma W-K, Wong SC-W, Chu RW-H, Cheng C-H, Wong S, *et al.* The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU international* 2008;102(11):1616-22.
- 27) Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI. Epidemiology of recreational drug toxicity in a nightclub environment. *Substance use & misuse* 2009;44(11):1495-502.
- 28) Ng SH, Lee HKH, Chan YC, Lau FL. Dilated common bile ducts in ketamine abusers. *Hong Kong medical journal* 2009;15(2):157.
- 29) Cumming JF. The development of an acute tolerance to ketamine. *Anesthesia and analgesia* 1976;55(6):788-91.
- 30) Bree MM, Feller I, Corssen G. Safety and tolerance of repeated anesthesia with CI 581 (Ketamine) in monkeys. *Anesthesia and analgesia* 1967;46(5):596-600.
- 31) Byer DE, Gould AB. Development of tolerance to ketamine in an infant undergoing repeated anesthesia. *Anesthesiology* 1981;54(3):255-6.
- 32) Morgan CJA, Rees H, Curran HV. Attentional bias to incentive stimuli in frequent ketamine users. *Psychological medicine* 2008;38(9):1331-40.
- 33) Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *Journal of psychoactive drugs* 2001;33(2):151-8.

LES ANTIDOTES EN TOXICOLOGIE D'URGENCE – GUIDE D'UTILISATION ET D'ADMINISTRATION (4^E ÉDITION)

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

Cet article a pour objectif d'annoncer la parution de la 4^e édition du guide « Les antidotes en toxicologie d'urgence » du Centre antipoison du Québec.

Nouvelle publication



LES ANTIDOTES EN TOXICOLOGIE D'URGENCE

Guide d'utilisation
et d'administration

Le guide « [Les antidotes en toxicologie d'urgence](#) » du Centre antipoison du Québec (CAPQ) fait peau neuve en 2013 avec sa 4^e édition.⁽¹⁾ Grâce à une entente de collaboration entre le CAPQ du CSSS de la Vieille-Capitale et l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), la nouvelle version sera dorénavant complètement électronique, et gratuite!

Comparativement à la 3^e édition parue en 2009, la version électronique comprend de nouvelles sections afin de mieux répondre aux besoins des cliniciens, entre autres :

- ◆ Synonymes et autres appellations;
- ◆ Monitoring;
- ◆ Particularités reliées à l'administration (voie entérale, voies parentérales, reconstitution, compatibilité, stabilités, recettes et préparations suggérées);
- ◆ Produits disponibles.

Cet outil de travail ne constitue cependant pas une référence absolue. En effet, **il s'agit plutôt d'un guide de consultation rapide sur les principaux antidotes recommandés par le CAPQ.** Il est destiné aux médecins, aux pharmaciens ainsi qu'au personnel infirmier travaillant dans un établissement de santé du Québec. La consultation d'autres ouvrages, du CAPQ, ainsi que le jugement clinique s'avèrent essentiels pour assurer des soins de santé de qualité.

Les auteurs ne recommandent pas d'imprimer les monographies présentes dans ce guide dans le but de les archiver ou de faire des cartables sur les unités de soins. Comme des mises à jour seront faites périodiquement, il est préférable de consulter uniquement la version électronique accessible sur le [Portail Toxicologie Clinique](#) de l'INSPQ.

Vous désirez promouvoir le guide dans votre site Internet ou dans l'intranet de votre établissement? Nous mettons à votre disposition les logos suivants :

- ◆ Logo 1 (couleur);
- ◆ Logo 2 (noir sur blanc);
- ◆ Logo 3 (blanc sur noir).

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Pour toute question ou tout commentaire de nature non urgente en lien avec le guide « Les antidotes en toxicologie d'urgence », veuillez faire parvenir un courriel à l'adresse : antidotescapq@csssvc.qc.ca.

Si votre question est en lien avec une urgence médicale active, vous devez communiquer directement avec le CAPQ au numéro suivant : **1 800 463-5060**.

RÉFÉRENCE

- 1) Les antidotes en toxicologie d'urgence – Guide d'utilisation et d'administration. Centre antipoison du Québec, CSSS de la Vieille-Capitale. Mise à jour périodiquement. [En ligne] portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/les-antidotes-en-toxicologie-durgence.aspx (consulté le 2013-11-14).

