

# Bulletin d'Information Toxicologique

SITES WEB :  
www.ctq.qc.ca  
www.inspq.qc.ca

Publication de la Direction de la toxicologie humaine  
Institut national de santé publique du Québec

## CAS CLINIQUE

### HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX

#### PRÉSENTATION DE CAS

Un enfant de deux ans est amené à la salle d'urgence, comateux. Comme l'enfant ne se levait pas, les parents sont allés voir dans sa chambre et l'ont retrouvé dans son lit. Ils n'ont pas réussi à l'éveiller. À l'examen, l'état clinique de l'enfant se situe à 10 à l'échelle de Glasgow. Il a un rythme respiratoire de 15 par minute, un rythme cardiaque régulier à 120 par minute et une tension artérielle de 90/50. Une dose de naloxone ne donne aucun résultat. Le glucomètre démontrant une valeur basse, une dose de 0.5 g/kg de glucose en bolus avec du DW 25 % est prescrite. Un bilan sanguin composé des éléments suivants est demandé : bilan ionique, créatinine, azote uréique, formule sanguine complète, bilan hépatique et dépistage toxicologique.

À l'anamnèse, on apprend que l'enfant a toujours été en bonne santé, n'a jamais été hospitalisé et n'a aucune allergie. Selon les parents, il n'y a aucun produit toxique que l'enfant aurait pu ingérer. On retrouve seulement de l'aspirine et un sirop contre la toux dans le cabinet à médicaments. La veille, les parents ont eu une petite fête, mais toutes les boissons alcoolisées ont été rangées après la réception. Selon les parents, aucune drogue illicite n'a été consommée.

Après l'administration du glucose, l'enfant s'est progressivement réveillé. Des examens de laboratoire demandés, seule la glycémie s'est avérée anormale à 1.5 mmol/l. Le dépistage toxicologique revient normal. Avec l'administration de glucose, la nouvelle glycémie est maintenant de 2.8 mmol/l.

Le médecin prescrit un soluté dextrose 10 %. Avec une perfusion couvrant les besoins d'entretien de l'enfant, la glycémie est maintenue aux environs de 4 mmol/l.

#### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'hypoglycémie doit être envisagée chez tout patient qui se présente avec une altération de l'état de conscience, des signes ou symptômes sympathomimétiques et/ou des signes neurologiques diffus ou focaux.

L'insuline, les hypoglycémiant oraux, l'éthanol, et les salicylates sont parmi les agents toxiques les plus fréquemment impliqués dans le développement d'une hypoglycémie (tableau 1). Les patients les plus à risque de développer une hypoglycémie sont les patients diabétiques sous traitement avec de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux ou les personnes vivant avec des personnes diabétiques.

#### TABLE DES MATIÈRES

CAS CLINIQUE Hypoglycémiant oraux.....	1
TOXICOLOGIE CLINIQUE Octréotide : antidote des sulfon- ylurées.....	5
TOXICOLOGIE D'URGENCE PMA, kétamine, GHB et amphétamines dans les partys rave.....	7
Livret : Les antidotes en toxicologie d'urgence.....	10

En poursuivant l'anamnèse, on apprend que les grands-parents sont venus visiter la famille la fin de semaine précédente et que le grand-père souffre de diabète pour lequel il prend des hypoglycémifiants oraux.

### HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX

Les propriétés hypoglycémiantes des sulfonylurées ont été découvertes accidentellement au cours d'études sur l'efficacité de ces derniers dans le traitement de la typhoïde. Parmi les agents oraux qui sont ou ont été utilisés pour le traitement du diabète non insulino-dépendant on retrouve : les sulfonylurées de première et deuxième générations, les biguanides, les inhibiteurs de l'alpha glucosidase, les thiazolidinediones, la répaglinide (tableau 2).

### SULFONYLURÉES

Les sulfonylurées réduisent la glycémie d'un facteur de 8-43 %. Leur effet hypoglycémiant résulte de la stimulation de la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas, d'une réduction de la production hépatique du glucose et d'une augmentation périphérique de la sensibilité à l'insuline. Les sulfonylurées interfèrent avec le fonctionnement des canaux potassiques dépendant de l'ATP des cellules bêta du pancréas, provoquant une dépolarisation et une augmentation du flux calcique qui entraîne la sécrétion d'insuline.

Les sulfonylurées de la première génération comprennent : l'acétohexamide (Dimelor®), le chlorpropamide (Apo-chlorpropamide®), le tolazamide (Tolinase®), et le tolbutamide (Apo-tolbutamide®). Les sulfonylurées de la deuxième génération, incluant le glimépiride (Amaryl®), le glipizide (Glucotrol®, Glucotrol XL®), le glyburide (Diabeta®, Euglucon®), et le glibenclamide, sont plus puissants que ceux de la première géné-

ration tout en ayant un profil de sécurité amélioré (tableau 2).

Le chlorpropamide (Diabinese®) peut induire de l'hyponatrémie. Une insuffisance rénale accroît le risque d'hypoglycémie de quatre fois chez les patients utilisant les sulfonylurées. Les risques d'hypoglycémie semblent être plus marqués avec les sulfonylurées dont la demi-vie est la plus longue. En effet, les risques d'hypoglycémie sont les plus marqués avec le glyburide et les plus faibles avec le tolbutamide. La vieillesse, l'utilisation de plusieurs médicaments, la consommation d'alcool, l'hypertension et la micro-albuminurie sont des facteurs qui augmentent les risques d'hypoglycémie chez les patients utilisant cette médication.

### BIGUANIDES

Les biguanides furent introduits dans les années 50. La phenformine et la metformine sont des dérivés de la guanidine qui réduisent la concentration de glucose sans stimuler la production d'insuline. La metformine (Glucophage®) réduit la concentration de glucose de 7 à 45% en inhibant la lipolyse. Les concentrations inférieures d'acides gras libres entraînent une augmentation de l'entrée intracellulaire du glucose, une diminution de la production de glucose hépatique, une diminution de l'absorption intestinale de glucose, une diminution de la néoglucogenèse, et une augmentation de la liaison de l'insuline aux récepteurs cellulaires. Les concentrations de triglycérides et de cholestérol sont aussi réduites par l'administration de biguanides. La metformine augmente aussi la fibrinolyse et diminue l'agrégation plaquettaire.

Une acidose métabolique est l'effet secondaire le plus fréquemment associé à l'utilisation de la metformine. Cet effet est moins fréquent qu'avec la phenformine qui fut retirée du marché parce qu'elle

entraînait une acidose lactique chez 0.4/1000 patients/année avec un taux de mortalité de 30 à 50 % des patients touchés.

Une réduction de l'utilisation de l'alanine, des pyruvates et des lactates dans la néoglucogenèse est à l'origine de cette acidose lactique. Il est donc suggéré de ne pas utiliser les biguanides chez les patients qui ont des troubles rénaux ou hépatiques pouvant entraîner une réduction de la clairance d'acide lactique. De même, on devrait utiliser avec prudence tout médicament pouvant réduire la clairance de la créatinine ou entrer en compétition avec la sécrétion tubulaire de la metformine tels la vancomycine, le triméthoprime, la quinidine, la quinine, la morphine, la digoxine, l'amiloride, la ranitidine et la cimétidine.

Il est intéressant de noter que la metformine ne cause pas d'hypoglycémie lorsqu'elle est le seul agent ingéré même en surdose.

### INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE

L'acarbose (Prandase®) est un pseudo-tétrasaccharide qui diffère des oligosaccharides de notre alimentation par l'attachement d'un groupe aminoglucidique sur le groupe  $\alpha$ -D-glucopyranose. Cette structure se lie sur la bordure en brosse du petit intestin ce qui provoque un ralentissement de l'absorption des hydrates de carbone et entraîne une diminution du pic de production d'insuline secondaire à une concentration de glucose post-prandial plus bas (tableau 2). L'acarbose est habituellement utilisé en combinaison avec l'insuline.

Comme la metformine, l'acarbose n'induit pas d'hypoglycémie lorsqu'il est ingéré seul même en surdose. Quelques cas d'hépatotoxicité ont été rapportés avec l'utilisation d'acarbose.

### THIAZOLIDINEDIONES

La rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®) diminuent la résistance à l'insuline et interviennent dans la régularisation de la différenciation des adipocytes et du métabolisme lipidique. En présence d'insuline, ces médicaments diminuent la néoglucogenèse, la production de glucose, la synthèse de triglycérides. Ces agents augmentent l'utilisation du glucose par les muscles striés, diminuent la déposition d'acides gras dans les tissus adipeux mais n'affectent pas la sécrétion d'insuline (tableau 2).

La troglitazone (Rezuline®) a été impliquée dans des cas de décès (1/60 000) par insuffisance hépatique aiguë et fut retirée du marché. Deux cas d'hépatotoxicité secondaire à l'utilisation de rosiglitazone ont aussi été rapportés.

### MÉGLITINIDES

La répaglinide (GlucoNorm®) augmente la sécrétion d'insuline. Ce médicament est bien absorbé et on atteint les concentrations maximales en moins de 60 minutes (tableau 2). L'ingestion d'une surdose de répaglinide peut induire une hypoglycémie.

### PRÉSENTATION CLINIQUE

Lorsque la glycémie baisse sous les 2.8 mmol/l, les symptômes neurogéniques sont perçus. Les symptômes adrénergiques notés incluent les palpitations, l'anxiété, les tremblements et la diaphorèse. Les signes physiques incluent la pâleur, la tachycardie, l'augmentation de la pression systolique et la chute de la pression diastolique. À des glycémies de 2.5 mmol/l, la température corporelle commence à diminuer après 40 minutes. Les symptômes neurologiques tels la faiblesse, la fatigue, les altérations du tempérament ou des activités cognitives,

le développement de convulsions ou d'un coma apparaissent lorsque la glycémie tombe sous les 1.1 mmol/l. Le cerveau est incapable de synthétiser le glucose et requiert une infusion continue de 150 mg/dl de glucose pour bien fonctionner. Le cortex cérébral et l'hippocampe sont les régions les plus sensibles à l'hypoglycémie.

L'hypoglycémie survient habituellement dans les quelques heures (30 min à 16 h) suivant une surdose d'hypoglycémifiants oraux. Toutefois, elle a déjà été retardée jusqu'à 48 h après l'ingestion. Cette hypoglycémie peut se poursuivre jusqu'à 94 h après l'ingestion.

Une intoxication avec un biguanide devrait être envisagée chez un patient se présentant avec des vomissements, de la diarrhée, de la léthargie et une acidose métabolique accompagnée d'un gap anionique élevé. La présence de nausées, de vomissements, de fatigue, d'ictère peut suggérer une insuffisance hépatique secondaire à l'ingestion d'un dérivé thiazolidinedione.

### LABORATOIRE

Le dépistage rapide de l'hypoglycémie et sa correction sont essentiels pour la prévention de séquelles. Plusieurs types d'appareils portables sont disponibles sur le marché pour le monitoring de la glycémie et utilisent des techniques enzymatiques faisant appel aux enzymes telles la glucose oxydase ou l'hexokinase. La sensibilité et la spécificité des techniques utilisées peuvent varier de 80 à 97 %. Les bandelettes de dépistage de glucose peuvent donner des résultats inappropriés si elles sont mal entreposées (i.e. humidité et température ambiante élevées, exposition au soleil).

La sécrétion d'insuline est supprimée lorsque la glycémie atteint un niveau de 2.5 mmol/l. Si l'insuline est détectable à

ces niveaux, on doit suspecter un insulome, l'administration d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux. Une acidose métabolique avec un gap anionique élevé suggère l'ingestion de metformine. L'élévation des transaminases peut suggérer l'ingestion d'un dérivé thiazolidinedione.

### TRAITEMENTS

Après s'être assuré du maintien des fonctions vitales, on procède rapidement à la correction de l'hypoglycémie par l'administration de glucose à raison d'un gramme par kilogramme de poids (tableau 3). Une amélioration de l'état de conscience survient habituellement en moins de 5 minutes après l'administration de glucose. L'administration intramusculaire de glucagon entraînera une élévation de la glycémie et est utilisée chez les patients incapables de prendre du glucose par voie orale ou chez qui une voie veineuse est difficile à obtenir.

Les besoins de base en glucose sont d'environ 2 mg/kg/min. Ces besoins sont augmentés à 10-11 mg/kg/min suite à une hypoglycémie secondaire à l'administration d'insuline. Dans les intoxications sévères, ces besoins peuvent augmenter jusqu'à 375 à 600 mg /kg/min.

L'octréotide, un analogue de la somatostatine, inhibe la sécrétion d'insuline et a efficacement renversé l'hypoglycémie induite par des surdoses d'hypoglycémifiants oraux. La dose est de 50 µg SC aux 12 heures chez l'adulte (tableau 3).

Le diazoxide a été utilisé avec succès pour renverser l'hypoglycémie induite par les sulfonylurées et réfractaire à l'administration du glucose. Le diazoxide inhibe la sécrétion d'insuline, augmente la production hépatique de glucose et réduit l'utilisation cellulaire du glucose. Une dose de 300 mg IV peut être administrée toutes les 4 h pour maintenir une glycémie normale (tableau 3).

## Bulletin d'Information Toxicologique

Le charbon de bois adsorbe les hypoglycémisants oraux et devrait être administré. Des bicarbonates sont administrés lorsque le pH sanguin diminue en deçà de 7.1 dans les intoxications par les biguanides. Dans les cas d'acidose réfractaire, l'hémodialyse peut être envisagée pour la corriger et procéder à l'élimination des lactates, des cétones et de la metformine.

L'alcalinisation des urines a été recommandée dans les intoxications secondaires

à une intoxication avec la chlorpropamide. L'hémodialyse n'est pas indiquée dans les intoxications secondaires aux hypoglycémisants oraux étant donné leur forte liaison protéique.

Les patients ayant ingéré une surdose d'un sulfonylurée ou de la répaglinide devraient être hospitalisés pour une surveillance étroite de leur glycémie.

L'ingestion d'un seul comprimé de chlorpropamide, de glipizide, ou de glyburide

a entraîné des hypoglycémies chez des enfants de moins de quatre ans. L'absence d'hypoglycémie dans les premières 8 heures suite à l'ingestion d'hypoglycémisants oraux suggère une évolution plutôt bénigne de cette intoxication.

**Pierre Gaudreault, MD FRCP**  
Pédiatre-toxicologue,  
Hôpital Ste-Justine  
Consultant,  
CAPO/INSPO

**Tableau 1 Autres agents pouvant causer une hypoglycémie**

Acide valproïque, antagonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, cocaïne, éthanol, halopéridol, insuline, pentamidine, propoxyphène, quinidine, quinine, ritodrine, salicylates, sulfamidés, sulfinpyrazone, tétracyclines, vacor

**Tableau 2 Pharmacocinétique des hypoglycémisants oraux**

Classe		Médicament	Début d'action (heure)	Pic sanguin (heure)	Durée d'action (heure)	
Sulfonylurées	1 <sup>ère</sup> génération	Acétohexamide*	1	4	12-24	
		Chlorpropamide	1	3-6	24-72	
		Tolazamide*	3-4	4-6	12-24	
		Tolbutamide	1-3	5-8	6-12	
	2 <sup>e</sup> génération	Glibenclamide*			2-6	18-24
		Glimépiride*	1-2	2-3	24	
		Glipizide* (régulier)	1-1.5	1.5-2	12-24	
		Glipizide* (retard)	2-3	6-12	24	
		Glyburide	2-4	2-4	24	
Biguanides		Metformine		2-2.5	5-6	
Inhibiteurs $\alpha$ -glucosidase		Acarbose		1	2	
Thiazolidinediones		Pioglitazone		2-4		
		Rosiglitazone		1.3-3.5		
Méglitinides		Répaglinide	0.25-0.5	0.5-1	1	

\* Disponible aux États-Unis seulement

Tableau 3 Traitements de l'hypoglycémie

<b>Traitements généraux</b>	Maintien des signes vitaux Administration de charbon de bois activé Monitoring de la glycémie
<b>Traitements de l'hypoglycémie</b>	<b>Dextrose</b> Adulte : 50 ml (25 g) DW 50% IV en bolus Enfant : 0.5 à 1g/kg (2 à 4 ml/kg) DW 25% IV en bolus Infusion continue de glucose 5 %, 10 % ou 20 % pour maintenir une glycémie normale
	<b>Glucagon</b> Adulte : 0.5 à 2 mg IM, SC, IV (peut être répété 2 fois) Enfant : 0.03 à 0.1 mg/kg (max. 1 mg), IM, SC, IV
	<b>Octréotide</b> Adulte : 50 µg SC aux 12 heures
	<b>Diazoxide</b> Adulte : 300 mg IV aux 4 heures Enfant : 8 à 15 mg/kg/jour PO (divisé aux 8 à 12 heures)

## **TOXICOLOGIE CLINIQUE**

### **OCTRÉOTIDE : ANTIDOTE DES SULFONYLURÉES**

Les hypoglycémiant oraux, particulièrement les sulfonyles, demeurent un des piliers du traitement du diabète de type 2, non insulino-dépendant. La grande disponibilité de ces médicaments augmente le risque d'intoxication, par ingestion accidentelle ou volontaire. En 2001, 279 intoxications par ces agents ont été rapportées au Centre Anti-Poison du Québec.

Les sulfonyles, dont les plus répandus sont le chlorpropamide, le glibenclamide (Diamicon®), le glyburide (Diabeta®, Euglucon®) et le tolbutamide, ont un seuil toxique peu élevé. Un seul comprimé peut causer de l'hypoglycémie chez un enfant (Spiller, 1999). Il est donc important que l'urgentologue soit

préparé à reconnaître ce type d'intoxication et à traiter l'hyperinsulinémie et l'hypoglycémie associées à l'intoxication par les sulfonyles.

Lors d'intoxication aux sulfonyles, l'administration de dextrose corrige temporairement les niveaux sanguins de glucose, mais l'hypoglycémie réapparaît invariablement. En effet, le principal mode d'action des hypoglycémiant oraux est d'augmenter la libération d'insuline glucodépendante. Par conséquent, lorsque du glucose est administré par voie IV en présence de fortes concentrations de sulfonyles, la glycémie augmente de façon transitoire, pour plonger à un niveau encore plus bas que le niveau initial dans les 30 minutes.

En raison de la demi-vie prolongée de ces composés, le traitement devra être continué pendant des heures, parfois même des jours, pour prévenir toute récurrence de l'hypoglycémie.

Le diazoxide, un antihypertenseur a été utilisé dans le traitement de l'intoxication par les hypoglycémiant oraux. Il agit en inhibant la libération d'insuline des cellules bêta du pancréas, antagonisant de cette façon les effets hypoglycémiant de ces médicaments.

Cependant, le diazoxide peut causer de l'hypotension et de la tachycardie. Ces effets secondaires le rendent inutilisable chez les patients dont la fonction cardiaque est limitée.

En raison de ces limites, l'octréotide a été utilisée pour traiter l'hypoglycémie réfractaire lors d'intoxication par les hypoglycémifiants.

L'octréotide est un octapeptide de synthèse dont les propriétés sont apparentées à celles de la somatostatine naturelle. La somatostatine naturelle inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance ainsi que la libération de la TSH. Au niveau du tractus digestif, la somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline, du glucagon et du polypeptide pancréatique, de la gastrine, de la sécrétine, de la cholécystokinine, de l'entéroglucagon et de la motiline. Elle a aussi une action inhibitrice sur les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin, du pancréas et sur les sécrétions biliaires. Elle diminue la motricité gastro-intestinale et biliaire et diminue le flux sanguin splanchnique.

L'octréotide est principalement utilisé dans le traitement de l'acromégalie et celui des symptômes cliniques au cours des tumeurs endocrines. Elle a aussi été utilisée dans le traitement de l'hypoglycémie résultant de l'intoxication par les sulfonylurées.

Lors d'une étude effectuée chez des volontaires sains, Boyle et al. (1993) ont démontré que l'octréotide était de loin supérieure au traitement conventionnel, soit la perfusion continue de dextrose, minimisant ou éliminant la nécessité de l'infusion de glucose pour maintenir l'euglycémie et ce, sans effet secondaire significatif. Dans cette étude, certains patients ont été traités avec du dextrose seulement, avec du diazoxide et du dextrose et avec de l'octréotide. À la fin du traitement, soit après 13 heures, les auteurs ont observé une diminution rapide des concentrations sanguines de glucose chez les patients traités au dextrose seulement et chez ceux qui étaient traités avec le dextrose et le diazoxide.

Par contre, dans le groupe traité avec l'octréotide, après l'interruption de la perfusion, les concentrations de glucose se sont maintenues au-dessus de 3.6 mmol/L chez la plupart des sujets jusqu'à la fin de la 16<sup>e</sup> heure et ce, sans administration supplémentaire de dextrose. Les auteurs attribuent l'absence de récurrence de l'hypoglycémie au cours des 4 dernières heures du traitement, à la demi-vie moyenne de 72 minutes de l'octréotide IV. Les auteurs n'ont observé aucun effet secondaire significatif suite à l'administration d'octréotide. La stéatorrhée ayant été rapportée suite à l'administration d'octréotide, les sujets ont consommé des repas faibles en gras pendant les 12 heures suivant l'investigation. Enfin, puisqu'il est reconnu que l'hypoglycémie réapparaît suite à l'arrêt du traitement, les patients ont reçu 50 µg d'octréotide SC à la fin de l'étude et à nouveau 8 heures plus tard. Les auteurs rapportent que chez deux patients n'ayant pas reçu d'octréotide SC, l'hypoglycémie a duré jusqu'à 30 heures après le début de l'intoxication.

Outre cette étude effectuée dans des conditions expérimentales contrôlées, Boyle et al. (1993) rapportent le cas d'un patient suicidaire ayant ingéré une grande quantité de tolbutamide, chez lequel le traitement initial avec du dextrose s'est soldé par une hypoglycémie récurrente. L'administration d'octréotide SC aux 12 heures a rapidement ramené la glycémie à des niveaux supérieurs à 5.0 mmol/L, éliminant la nécessité d'administrer du dextrose supplémentaire.

McLaughlin et al. (2000) décrivent l'utilisation de l'octréotide chez 9 patients intoxiqués par les sulfonylurées. Ils rapportent une diminution dramatique et significative du nombre d'épisodes d'hypoglycémie immédiatement après l'administration d'octréotide. En comparant l'évolution clinique de ces patients avant

et après l'administration d'octréotide, ils constatent que les patients ont eu moins d'épisodes d'hypoglycémie et ont nécessité l'administration de quantités significativement moins importantes de glucose.

Plusieurs autres cas de patients intoxiqués par les sulfonylurées et traités avec l'octréotide ont été rapportés (Braatvedt, 1997; Graudins, 1997; Hung, 1997; Krentz, 1993). Un seul cas est survenu chez un enfant de 5 ans qui aurait ingéré du glipizide suite à une erreur thérapeutique (Mordel, 1998). Les auteurs rapportent qu'en dépit du traitement au glucose, le patient développait de l'hypoglycémie récurrente. Une dose de 25 µg d'octréotide IV fut administrée, résultant en une augmentation rapide de la glycémie, permettant rapidement de diminuer la quantité de glucose et d'en cesser l'administration 4 heures après l'injection d'octréotide. Ils concluent que, tout comme chez l'adulte, l'octréotide peut bloquer la sécrétion d'insuline secondaire à l'administration de glucose lors de l'intoxication par les sulfonylurées chez l'enfant.

L'octréotide peut être administrée par voie SC ou IV, les deux voies étant bioéquivalentes. Lorsque administrée par voie SC, l'octréotide est absorbée rapidement et complètement à partir du site d'injection et se distribue rapidement dans l'organisme. L'octréotide a un volume de distribution de 13.6 l et sa durée d'action est variable. Par voie IV, son effet dure environ 70 minutes, mais l'administration par voie SC permettrait de prolonger son action jusqu'à 12 heures (Boyer, 1999).

La dose habituelle, lors d'intoxication par les sulfonylurées est de 50-100 µg SC aux 8 à 12 heures bien que certaines études ont aussi utilisé des perfusions continues de 30 ng/kg/min. L'octréotide

a été requise pour une période maximale de 25 heures après l'ingestion de sulfonyleures (Boyer, 1999). Chez l'enfant, la dose utilisée lors du seul cas rapporté, était de 25 µg IV. La dose et la durée du traitement varient selon chaque cas, dépendant de la quantité d'hypoglycémiant ingéré et de la demi-vie du sulfonyleure ingéré. Une surveillance étroite de la glycémie est nécessaire pour assurer la personnalisation du traitement à l'octréotide selon chaque cas.

Les effets secondaires les plus fréquents du traitement avec l'octréotide incluent nausées, crampes abdominales, diarrhée, stéatorrhée et flatulence. La gravité des symptômes est proportionnelle à la dose et débute dans les heures suivant l'injection (Boyer, 1999).

Il semble donc que l'octréotide puisse être utile conjointement avec l'administration de glucose et le traitement de décontamination gastro-intestinale, pour le traitement de l'hypoglycémie secondaire à l'ingestion de sulfonyleures.

L'octréotide peut améliorer l'évolution du patient et diminuer le besoin de surveillance intensive.

**Lyse Lefebvre**  
Pharmacienne

#### **BIBLIOGRAPHIE**

Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, Nagy RJ, Schade DS. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonyleurea overdoses, *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(3):752-6.

Boyer EW. Octreotide. *Clin Toxicol Rev* 1999;22(1):1-2.

Braatvedt GD. Octreotide for the treatment of sulfonyleurea induced hypoglycaemia in type 2 diabetes, *NZ Med J* 1997; 110(1044):189-90.

Graudins A, Linden CH, Fern RP. Diagnosis and treatment of sulfonyleurea-induced hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Emerg Med* 1997;15(1):95-6.

Hung O, Eng J, Ho J, Aks S, Howland M, Erickson T, Hoffman R. Octreotide as an antidote for refractory sulfonyleurea hypoglycemia [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:540-1.

Krentz AJ, Boyle PJ, Justice KM, Wright AD, Schade DS. Successful treatment of severe refractory sulfonyleurea-induced hypoglycemia with octreotide, *Diabetes Care* 1993;16:184-6.

McLaughlin SA, Crandall CS, McKinney PE. Octreotide: an antidote for sulfonyleurea-induced hypoglycemia, *Ann Emerg Med* 2000;36(2):133-8.

Mordel A, Sivilotti MLA, Old AC, Fern RP. Octreotide for pediatric sulfonyleurea poisoning [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(5):437.

Spiller HA. Management of sulfonyleurea ingestions, *Pediatr Emerg Care* 1999;15(3):227-230.

## ***TOXICOLOGIE D'URGENCE***

### **PMA, KÉTAMINE, GHB ET AMPHÉTAMINES DANS LES PARTYS RAVE**

#### **INTRODUCTION**

Dans le cadre d'un party rave, les comprimés de drogues récréatives se présentent sous toutes sortes de formes et couleurs et on y retrouve tous les sigles imaginables. Conséquemment, le consommateur se retrouve face à une situation des plus fréquentes lors d'utilisation de drogues illicites : **il ignore ce qu'il a vraiment consommé et en quelle quantité.**

En mai 2001, la Gendarmerie royale du Canada (GRC) a réalisé à Montréal une saisie record de 850 000 comprimés d'ecstasy, d'une valeur estimée à 30 millions de dollars. Suite à cette saisie et à plusieurs autres, il est raisonnable de se demander s'il reste encore de l'ecstasy en circulation dans la rue et de s'interroger sur les produits toxiques susceptibles de remplacer l'ecstasy.

Dans son éditorial du Bulletin d'information toxicologique de juillet 1997, intitulé

« Les cocktails de drogues », Lyse Lefebvre mentionnait que le GHB et la kétamine volaient la vedette aux USA dans les « mega-happening gais ». Il serait bon, à la lumière d'événements récents au Québec, de rediscuter du sujet.

#### **CAS D'UN PARTY RAVE : ALMA, MARS 2002**

Cette année, à la suite d'un party rave à Alma, quatre personnes ont dû être traitées pour une intoxication aux drogues

de rue. Les quatre patients avaient en commun la présence dans le sang et/ou l'urine des drogues suivantes : **kétamine, GHB, amphétamines**. L'usage de ces drogues est fréquemment évoqué lors d'appels reçus au Centre Anti-Poison du Québec, il est donc fortement possible que ces produits se retrouvent encore dans les partys rave qui auront lieu prochainement. Ces drogues sont connues depuis longtemps, mais aujourd'hui, de surcroît, les consommateurs fabriquent leurs propres « cocktails de drogues »!

### KÉTAMINE

La kétamine est un anesthésique principalement utilisé en pédiatrie et en médecine vétérinaire. Sa principale qualité est qu'elle n'induit pas de dépression respiratoire. C'est un médicament très utile, dans plusieurs procédures spécialisées, et qui est très sécuritaire dans ce contexte clinique. La kétamine est connue dans la rue sous le nom « Spécial K », entre autres, et ses effets sont semblables à ceux de la phencyclidine (PCP). En effet, la kétamine est aussi un hallucinogène. L'élimination de la kétamine est cependant plus rapide que celle du PCP (demi-vie de 3 heures). L'abus de kétamine est connu depuis 30 ans (Weiner, 2000), mais l'apparition de cette drogue au cours des partys rave est un phénomène récent (Weir, 2000). Aux États-Unis, particulièrement parmi la communauté gaie, l'usage de la kétamine serait aujourd'hui, aussi répandu que celui de l'ecstasy. Cette situation demande une attention immédiate parce qu'il existe peu de données au Québec sur les effets cliniques de l'abus de kétamine, mais également peu de données dans la littérature scientifique en général (Moore, 2001) concernant les situations d'usage illicite de ce produit.

La kétamine d'usage clinique est offerte sous forme de mélange racémique :

l'isomère S (+) kétamine disposerait davantage des propriétés hypnotiques du médicament, alors que l'isomère R (-) kétamine aurait plus d'effets hallucinogènes. Par ailleurs, tachycardie et hypertension sont les principaux effets secondaires dangereux à survenir lors d'abus de kétamine. Les métabolites hydroxylés et glucuronides sont nombreux, surtout la déhydronorkétamine (Williams, 2002).

### GHB

Il s'agit de la drogue connue sous le nom de « drogue du viol », mais celle-ci connaît un retour comme drogue « récréative ». Les propriétés du produit, de même que sa nouvelle popularité comme drogue « sociabilisante », ont été décrites récemment dans un autre numéro du Bulletin d'information toxicologique (Lefebvre, 1997a). Il suffira de se rappeler que le GHB est un dépressif du système nerveux central et que ses effets sont proportionnels à la dose et à la présence simultanée d'autres drogues ou d'alcool.

### AMPHÉTAMINE/MÉTHAMPHÉTAMINE

Les amphétamines sont des stimulants dont les effets recherchés de même que les effets secondaires indésirables sont similaires à ceux de la cocaïne. Par ailleurs, le « high » des amphétamines est moins intense, mais de plus longue durée. Les amphétamines ont été utilisées comme stimulants partout dans le monde au cours de la Seconde Guerre mondiale, particulièrement au Japon. Dans un premier temps, ces substances stimulent l'attention et augmentent l'endurance.

Au cours des années 50, l'amphétamine a été introduite aux États-Unis pour traiter l'obésité sous le nom de méthadrine (Karch, 1993). Les effets secondaires des amphétamines sont principalement

cardio-vasculaires et sont connus depuis très longtemps. La mort subite par arythmie, consécutive à l'usage de méthamphétamine, a été décrite à plusieurs reprises.

L'amphétamine est le métabolite de la méthamphétamine. Chacun des produits présente deux isomères optiques, la forme-d (comme dans « drogue ») est celle qui est illicite et fortement active, les formes-l (comme dans « légale ») sont utilisées comme décongestionnant. Les amphétamines s'éliminent lentement. La demi-vie de la méthamphétamine se situe entre 12 et 34 heures, dépendant du pH urinaire et celle de la d-amphétamine est de 12 heures (Levine, 1999). Il faut aussi considérer la durée de l'effet qui serait de 10 heures et pourrait être augmentée par alcalinisation de l'urine. On peut donc s'attendre à ce que les participants d'un party rave, qui auraient consommé des amphétamines, en ressentent les effets toute la soirée.

### PMA

La drogue de rue PMA (paraméthoxy-amphétamine) est un analogue de l'ecstasy (méthylènedioxy-méthamphétamine ou MDMA), très similaire de structure, mais beaucoup plus dangereux pour la santé. Depuis 1994, en Australie (Felgate, 1998), au moins 10 personnes ont connu la mort dans des incidents isolés après avoir consommé ce qu'ils croyaient être de l'ecstasy. À notre connaissance aucun incident impliquant le PMA n'a encore été rapporté au Québec. Cependant, des incidents similaires se sont produits à Chicago (3 décès) et Toronto (2 décès) en 1999 (Ling, 2001; Kraner, 2001; Martin, 2001). Le PMA entraîne des effets secondaires aigus et graves : hyperthermie, spasmes musculaires, pulsations élevées, convulsions, hyperthermie, etc. Jusqu'à maintenant, une vingtaine de décès ont été rapportés dans la littérature récente en relation



avec la consommation de PMA. Lorsque le PMA est apparu pour la première fois en Ontario en 1974, 10 personnes en sont mortes (Cimbura, 1974).

#### **DÉPISTAGE DES DROGUES AU LABORATOIRE**

Malheureusement, il n'existe pas de technique automatisée, immunoessai ou microplaquette pour effectuer le dépistage de la kétamine, du PMA ou du GHB. Cependant, le Laboratoire de toxicologie de l'INSPO dispose de méthodes chromatographiques (GC/MS, HPLC/MS/MS) qui permettent de reconnaître ces produits et de les doser spécifiquement. Il y a donc moyen de mettre ces produits en évidence dans les cas soupçonnés d'intoxication.

#### **CONCLUSION**

Il est intéressant de noter qu'aucune des drogues décrites ici n'est vraiment nouvelle, mais, par ailleurs, le contexte de leur utilisation est nouveau. A fortiori, les nombreuses interactions possibles entre toutes ces drogues n'ont pas été étudiées. Les événements récents de l'actualité nous ont démontré que plusieurs autres drogues sont actuellement en circulation au Canada et au Québec, et que les effets indésirables de ces produits ne doivent pas être pris à la légère.

La consommation de GHB, particulièrement à des fins récréatives, est en croissance, et la présence de kétamine a été démontrée cette année dans un party rave.

**Michel Lefebvre**, M Sc, chimiste  
Laboratoire de toxicologie/INSPO

#### **RÉFÉRENCES**

Cimbura G. PMA deaths in Ontario. *Can Med Assoc J* 1974;110(11):1263-7.

Felgate HE, Felgate PD, James RA, Sins DN, Vozzo DC. Case report: Recent paramethoxyamphetamine Deaths, *J Anal Toxicol* 1998;22(2):169-72.

Karch SB. *The pathology of drug abuse*. CRC Press 1993.

Kraner JC, McCoy DJ, Evans MA, Evans LE, Sweeney BJ. Fatalities caused by MDMA-related drug paramethoxyamphetamine (PMA) [abstract]. *J Anal Toxicol* 2001;25(7):645-8.

Lefebvre L. Après l'ecstasy, le « liquid ecstasy ». *Bulletin d'information toxicologique* 1997;13(4).

Lefebvre L. Les cocktails de drogues. *Bulletin d'information toxicologique* 1997; 13(3).

Lefebvre L. Ecstasy et danse de la mort. *Bulletin d'information toxicologique* 1995; 11(3).

Levine B. *Principles of forensic toxicology*. American Association of Clinical Chemistry 1999.

Ling LH, Marchant C, Buckley NA, Prior M, Irvine RJ. Poisoning with the recreational drug paramethoxyamphetamine ("death"). *Med J Aust* 2001;174(9):453-5.

Martin TL. Three cases of fatal paramethoxyamphetamine overdose. *J Anal Toxicol* 2001;25(7):649-51.

Moore KA, Sklerov J, Levine B, Jacobs AJ. Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption [abstract]. *J Anal Toxicol* 2001; 25(7):583-8.

Weiner AL, Vieira L, McKay CA, Bayer MJ. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *J Emerg Med* 2000;18(4):447-51.

Weir E. Raves: a review of the culture, the drugs and the prevention of harm. *Can Med Assoc J* 2000;162:1843-8.

Williams ML, Waines IW. Role of chiral chromatography in therapeutic drug monitoring and in clinical and forensic toxicology. *Ther Drug Monit* 2002;24(2): 290-6.



**Livret : Les Antidotes en toxicologie d'urgence (2<sup>e</sup> édition)**

Le Centre Anti-Poison du Québec (CAPQ) vous présente sa deuxième édition du livret « Les antidotes en toxicologie d'urgence ». Cet ouvrage de référence en toxicologie clinique a été entièrement révisé par le Dr René Blais, directeur médical du CAPQ, en collaboration avec l'équipe de toxicologues consultants et les infirmières spécialisées en information toxicologique. Afin de rester à l'affût des nouveautés en toxicologie, nous vous invitons à vous procurer votre exemplaire du livret « Les antidotes en toxicologie d'urgence » au coût de 15,00 \$.

Une version mise à jour de l'affiche (28" x 40") des « Antidotes en toxicologie d'urgence » est destinée principalement aux services d'urgence, de soins intensifs ou de pharmacie. Cette affiche est disponible au coût de 30,00 \$.

Pour commander ces documents vous pouvez nous rejoindre par :

Tél. : (418) 654-2731  
Fax : (418) 654-2747  
Courriel : capq.admin@inspq.qc.ca

Le Bulletin d'Information Toxicologique est distribué gratuitement aux services d'urgence des centres hospitaliers et des CLSC.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de la Direction de la toxicologie humaine/INSPQ.

**RÉDACTRICE EN CHEF :**

Lyse Lefebvre, pharmacienne  
Tél. : (418) 654-2731, poste 215  
Courriel : Lyse.Lefebvre@inspq.qc.ca

**SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES :**

Denise Mercier, secrétaire

Pour toute correspondance et/ou abonnement, les coordonnées sont les suivantes :

Bulletin d'Information Toxicologique  
Direction de la toxicologie humaine/INSPQ  
945 avenue Wolfe  
Sainte-Foy (Qc) G1V 5B3  
Tél. : (418) 654-2254 Fax. : (418) 654-2148  
Courriel : ctq@inspq.qc.ca  
Site Web : www.ctq.qc.ca

**ABONNEMENT :**

23 \$ par année (taxes incluses)

DÉPÔT LÉGAL : 1<sup>er</sup> trimestre 2002  
Bibliothèque nationale du Canada  
Bibliothèque nationale du Québec  
ISSN 0829-5557

© Gouvernement du Québec  
IMPRIMEUR : Les Impressions O3 Inc