

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 2, avril 2012

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 (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



TABLE DES MATIÈRES

RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE CHEZ UN PATIENT CONSOMMANT UN MÉDICAMENT OU UNE DROGUE À POTENTIEL SÉROTONINERGIQUE	2
INTOXICATION FATALE AUX GRAINES DE LAURIER JAUNE	11
TEST DE BRONCHOPROVOCATION À LA MÉTACHOLINE ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE	16

RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE CHEZ UN PATIENT CONSOMMANT UN MÉDICAMENT OU UNE DROGUE À POTENTIEL SÉROTONINERGIQUE

Véronique Bédard, M. Sc.

Pharmacienne, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

Depuis une dizaine d'années, des cas de toxicité au système nerveux central secondaires à l'administration de bleu de méthylène par voie intraveineuse ont été rapportés. Il est ressorti que cette toxicité survenait uniquement chez des patients consommant des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Les cas rapportés ont été revus. La symptomatologie présente chez ces patients concorde majoritairement avec celle du syndrome sérotoninergique. Il a également été établi que le bleu de méthylène est un puissant inhibiteur de la monoamine oxydase A, ce qui expliquerait l'interaction avec les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine provoquant ainsi le syndrome sérotoninergique. Ce toxidrome est une situation clinique grave nécessitant une prise en charge rapide et complexe. Des précautions doivent donc être prises pour éviter une telle interaction.

Introduction

Le bleu de méthylène (BM) est un dérivé de la phénothiazine dont l'utilisation la plus répandue par voie intraveineuse (IV) est lors de parathyroïdectomies. Il agit alors comme marqueur afin de localiser les glandes parathyroïdes, ce qui minimise les dommages nerveux et réduit le temps opératoire⁽¹⁻⁴⁾. Il est également utilisé, entre autres, dans le traitement de la méthémoglobinémie, de la vasoplégie et du sepsis^(1,2). Depuis 1999, plusieurs cas de « toxicité au système nerveux central (SNC) » décrits initialement comme étant des encéphalopathies ou des déliriums, à la suite de l'administration de BM IV, ont été publiés⁽¹⁻³⁾. Avec l'augmentation du nombre de cas et l'analyse rétrospective des cas précédents, il a été démontré que les patients présentant une toxicité au SNC avaient tous reçu un antidépresseur inhibant le recaptage de la sérotonine. L'hypothèse d'une interaction entre le BM et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) menant à un syndrome sérotoninergique (SS) également appelé toxicité sérotoninergique, a été donc émise⁽¹⁻⁴⁾. Cette interaction, plutôt qu'une toxicité intrinsèque du BM, expliquerait la symptomatologie décrite.

Santé Canada a publié, en février 2011, un avis aux professionnels de la santé signalant des cas de SS survenus à la suite de l'administration du BM IV à des patients recevant un IRS. Plusieurs de ces cas avaient nécessité une admission à l'unité de soins intensifs⁽⁵⁾. Cet avis prévoyait une mise à jour de l'information posologique du BM, ainsi que des recommandations sur l'arrêt des IRS en vue de l'administration de BM IV. Pour sa part, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a émis, en juillet 2011, un communiqué à l'intention des professionnels de la santé et du public avisant du risque d'interaction entre le BM IV et les médicaments à propriétés sérotoninergiques⁽⁶⁾. Des recommandations pour la gestion de cette interaction y sont proposées. Dans un deuxième communiqué, en octobre 2011, la FDA précisait la nature des substances impliquées dans les cas disponibles et mentionnait qu'elle effectuait un suivi de la situation⁽⁷⁾.

L'objectif de cette revue de littérature est de présenter les cas publiés suivis d'une analyse de cette interaction.

Méthodologie

Une recherche a été effectuée sur la base de données Medline à partir des termes « méthylène bleu », « sérotonine », « syndrome sérotoninergique » et « toxicité sérotoninergique ». Les références des articles retenus ont ensuite été consultées afin de sélectionner les articles pertinents à cette revue de littérature. Il a été possible d'identifier plusieurs revues de littérature décrivant les mêmes cas. Quatorze cas et deux séries de cas ont ainsi été retenus⁽¹⁻³⁾. Un cas supplémentaire non cité dans les revues de littérature a également été retenu⁽⁴⁾.

Résultats

Les différents cas publiés sont présentés au tableau 1 (voir annexe de l'article).

Ainsi, quinze cas de SS possibles, probables ou définitifs secondaires à l'administration de BM IV sont rapportés dans la littérature. Tous les cas rapportés impliquent des patients ayant reçu un IRS avant l'administration de BM IV; aucun cas de SS en l'absence d'un IRS n'a été rapporté par les auteurs.

Huit cas sont classés définitifs et sévères, un cas définitif et modéré, trois cas probables et sévères, deux cas probables et modérés et un cas possible. Le début de la symptomatologie, lorsque rapporté, est rapide : moins d'une heure dans huit cas et moins de trois heures dans un autre. Huit cas signalent une admission à l'unité de soins intensifs desquels cinq patients ont dû être intubés. Pour les cas où la rémission est documentée par les auteurs, cette dernière est survenue en moins de deux semaines. Pour huit patients, il y a eu rémission complète au jour 4 ou moins.

Le cas de Patel et collab. (2006), mentionné par certains auteurs, n'a pas été retenu puisqu'il n'y avait pas suspicion de syndrome sérotoninergique⁽²⁾. Tous les cas rapportés ont impliqué le BM IV pour une parathyroïdectomie, sauf ceux de Shanmugam et collab. (chirurgie cardiaque) et Schweibert et collab. (chirurgie urétérale). Les doses de BM variaient de 1 à 7,5 mg/kg IV administré usuellement sur environ une heure pré/périopératoire, bien que généralement non détaillé dans les rapports de cas⁽¹⁾.

La probabilité et la sévérité ont été déterminées par Gillman en utilisant le Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC)⁽¹⁾. Il est à noter que les cas ont été déterminés comme étant « probables » par Gillman lorsque la symptomatologie décrite était suggestive de clonus sans que ce terme soit spécifiquement utilisé.

Le cas de Mihai et collab. (2007) a été classé « possible », car il n'y avait aucune autre étiologie possible et il a été suspecté que l'anesthésie avait masqué certains signes du SS⁽¹⁾.

Le tableau 2 résume les deux séries de cas publiées (voir annexe de l'article).

Ainsi, 28 patients sur 193 recevant du BM dans la première étude, et 17 patients sur 132 recevant du BM dans la deuxième, étaient en traitement avec un IRS. De plus, 12/28 et 5/17, respectivement, ont expérimenté une toxicité au SNC. Aucun cas de toxicité au SNC n'a été rapporté chez les patients ne recevant pas d'IRS. Cependant, les détails cliniques sont insuffisants pour poser un diagnostic autre que « toxicité au SNC »⁽¹⁾.

Un patient est décédé à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire probablement secondaire à une comorbidité (cardiomyopathie)⁽³⁾.

Discussion

Plusieurs hypothèses ont été émises au cours des dernières années pour expliquer la toxicité au SNC secondaire au bleu de méthylène. Rosenbaum (2006) a été le premier à soulever l'hypothèse que les symptômes observés chez un patient pourraient être secondaires à un SS dû à une interaction entre le BM et un IRS⁽¹⁾. Découlant de cette hypothèse, une étude de Ramsay et collab. a clairement démontré que le BM IV est un puissant inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase A (IMAO-A) et un inhibiteur partiel de la MAO-B⁽⁸⁾. À des doses aussi faibles que 1 mg/kg, il produit une inhibition complète de la MAO-A⁽¹⁾.

Les symptômes du SS sont l'agitation, la diaphorèse, l'hypertonie, la fièvre (plus de 38 °C), les tremblements, l'hyperréflexie ou les clonus (spontanés, inductibles ou oculaires)^(1,5). Le Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC) permet de classifier la sévérité des cas de SS⁽¹⁾.

Il s'agit d'un phénomène relié à la concentration synaptique de sérotonine et peut être précipité par une surdose de certains produits ayant des propriétés sérotoninergiques ou à la suite de certaines interactions⁽¹⁾. Selon Gillman, à des doses thérapeutiques, seule l'interaction entre un IMAO et un IRS peut conduire à un SS sévère⁽¹⁾. Toujours selon Gillman, le BM seul ne pourrait précipiter un SS, de même qu'un IRS seul même en surdose, ne pourrait précipiter un SS sévère⁽¹⁾. Il est cependant à noter que quelques cas de SS relativement sévères n'impliquant pas d'interaction avec un IMAO sont rapportés dans la littérature⁽⁹⁻¹²⁾. Ces cas impliquaient un IRS seul en surdose ou une interaction entre un IRS et un ou plusieurs autres médicaments.

Les IRS incluent principalement les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) tels que la venlafaxine, ainsi que la clomipramine et l'imipramine, deux antidépresseurs tricycliques. De même, le tramadol, la mépéridine, la méthadone, la dextrométhorphanne, le fentanyl et le millepertuis, entre autres, ont des propriétés d'inhibition du recaptage de la sérotonine^(1,13).

Ainsi, plusieurs auteurs ont corrélé la symptomatologie décrite dans les cas de toxicité au SNC secondaire au BM avec les critères diagnostics du SS⁽¹⁻⁴⁾. Comme présenté aux tableaux 1 et 2 (voir annexe de l'article), tous les cas sont survenus chez des patients consommant des IRS. Le fait que la majorité des cas décrits soient sévères appuie l'hypothèse d'une interaction entre un IRS et un IMAO, soit le BM, cette interaction étant à l'origine d'une majorité de cas sévères⁽¹⁾. Plusieurs cas sont définitifs et les cas probables seraient si le terme clonus avait été utilisé par les auteurs. Cliniquement, les cas probables seraient

pris en charge comme étant des SS⁽¹⁾. De plus, le nombre de cas et leur sévérité sont sans doute sous-évalués dans un contexte de chirurgie générale, puisque l'anesthésie générale est connue pour masquer certains signes clés du SS, induisant donc de faux négatifs⁽¹⁾.

Il est à noter que la mirtazapine, la trazodone, le bupropion et plusieurs antidépresseurs tricycliques, lors d'une surdose ou à la suite d'une interaction avec un IMAO, ne produisent pas suffisamment d'effets sérotoninergiques pour précipiter un SS⁽¹⁾. Une interaction avec le BM est donc improbable.

Il est également important de savoir que le MDMA (ecstasy), les amphétamines, l'acide lysergique diéthylamide (LSD) et la cocaïne, reconnus comme étant des causes possibles de SS, pourraient provoquer un SS par interaction avec le BM, bien qu'aucun cas n'avait été publié lors de la rédaction de cet article^(1,13,14). Il en va de même pour le lithium, le tryptophane et la buspirone, entre autres, reconnus pour leur implication dans le SS^(13,14).

Conclusion

L'administration de BM IV à dose aussi faible que 1 mg/kg peut provoquer un SS sévère chez les patients consommant des IRS. Les conséquences cliniques d'une telle interaction peuvent être très importantes. Il semblerait qu'il y ait également eu des cas de décès secondaires à cette interaction, non publiés pour l'instant⁽¹⁵⁾. Comme recommandé par plusieurs auteurs, par Santé Canada et par la FDA, cette association devrait être évitée peu importe la dose de BM, puisque cette interaction n'est pas dose-dépendante^(1-6,8,15). Si l'administration de BM IV est indispensable, les IRS devraient être cessés quatre à cinq demi-vies avant l'administration de BM, tout comme lors du passage d'un IRS au moclobémide^(1,5). La FDA précise qu'un traitement avec un médicament ayant des propriétés sérotoninergiques ne devrait pas être débuté moins de vingt-quatre heures après la dernière dose de BM⁽⁶⁾. Si un patient en traitement avec un IRS ou une autre substance reconnue comme pouvant causer un SS recevait une dose de BM IV, une surveillance étroite des signes et symptômes de SS devrait être effectuée dans les heures suivant la dose de BM. En effet, la symptomatologie se présente rapidement et la sévérité clinique est importante chez plusieurs des cas répertoriés nécessitant fréquemment une réintubation et une admission à l'unité de soins intensifs. La FDA précise aussi que, dans une telle situation, le médicament ayant des propriétés sérotoninergiques doit être cessé immédiatement et une surveillance étroite de la symptomatologie du SS effectuée pendant une période de deux semaines (cinq semaines pour la fluoxétine) ou de vingt-quatre heures suivant la dernière dose de BM, soit le plus court entre les deux⁽⁶⁾.

Pour toute correspondance

Véronique Bédard
Pharmacienne
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4661
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Gillman PK. CNS toxicity involving methylene blue: the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity. *J Psychopharmacol* 2011 Mar;25(3):429-36.
- 2) Ng BK, Cameron AJ. The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. *Psychosomatics* 2010 May;51(3):194-200.
- 3) Pollack G, Pollack A, Delfiner J, Fernandez J. Parathyroid surgery and methylene blue: a review with guidelines for safe intraoperative use. *Laryngoscope* 2009 Oct;119(10):1941-6.
- 4) Heritier Barras AC, Walder B, Seeck M. Serotonin syndrome following Methylene Blue infusion: a rare complication of antidepressant therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Dec;81(12):1412-3.
- 5) Santé Canada. Toxicité sérotoninergique associée au bleu de méthylène injectable chez les patients recevant également des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Santé Canada 2011-02-16; [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2011/methylene_blue-bleu_nth-aah-fra.php (consulté le 2011-12-16).
- 6) U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when methylene blue is given to patients taking certain psychiatric medications (2011-07-26). U S Food and Drug Administration 2011-10-20; [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263190.htm> (consulté le 2012-03-16).
- 7) U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the drug interaction between methylene blue (methylthioninium chloride) and serotonergic psychiatric medications (2011-10-20). U S Food and Drug Administration 2011-11-08; [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276119.htm> (consulté le 2012-03-16).
- 8) Ramsay RR, Dunford C, Gillman PK. Methylene blue and serotonin toxicity: inhibition of monoamine oxidase A (MAO A) confirms a theoretical prediction. *Br J Pharmacol* 2007 Nov;152(6):946-51.
- 9) Olsen DG, Dart RC, Robinett M. Severe Serotonin Syndrome from Escitalopram Overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(5):744-5.
- 10) Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 2006 Jan;40(1):155-7.
- 11) Keegan MT, Brown DR, Rabinstein AA. Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotonergic drugs. *Anesth Analg* 2006 Dec;103(6):1466-8.
- 12) Levin TT, Cortes-Ladino A, Weiss M, Palomba ML. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion. *Gen Hosp Psychiatry* 2008 Jul;30(4):372-7.

- 13) Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007 Sep 17;187(6):361-5.
- 14) Robottom BJ, Weiner WJ, Factor SA. Movement disorders emergencies. Part 1: Hypokinetic disorders. *Arch Neurol* 2011 May;68(5):567-72.
- 15) Gillman PK. Methylene blue and serotonin toxicity: definite causal link. *Psychosomatics* 2010 Sep;51(5):448-9.

Annexe – Tableaux 1 et 2

1 – Résumé des cas de toxicité au SNC secondaire à l'utilisation du BM IV

Auteur du cas	Probabilité du diagnostic de SS/Sévérité*	IRS reçu	Dose de BM	Signes et symptômes en lien avec SS	Début/fin des signes et symptômes Commentaires
Stanford et collab. (1999 et 2009) ⁽¹⁾	Définitif Sévère	Paroxétine	Non documentée	Agitation, confusion, réflexes rapides, clonus des pieds, hypertension artérielle, température corporelle 38 °C	BM utilisé, mais non mentionné dans le rapport initial de 1999 Correction publiée en 2009
Martindale et collab. (2003) ⁽¹⁻³⁾	Définitif Sévère	Fluoxétine	7,5 mg/kg	Clonus oculaire, mouvements rigides et saccadés et augmentation du tonus des quatre membres, grande agitation, agressivité, diaphorèse, diminution de l'état de conscience, pupilles dilatées et non réactives, réflexes plantaires bilatéraux en extension	Début : moins d'une heure Admission USI et réintubation Rémission complète au jour 4
Bach et collab. (2004) ⁽¹⁻³⁾	Probable Modéré	Paroxétine	6 mg/kg	Dorsiflexion forcée des pieds (suggestif de clonus spontané), confusion, aphasie	Début : moins d'une heure Rémission complète au jour 2
Majithia et collab. (2006) ⁽¹⁻³⁾	Probable Sévère	Venlafaxine	7,5 mg/kg	Nystagmus (clonus oculaire probable), confusion, aphasie, désinhibition	Début : moins d'une heure Rémission complète au jour 2
Mathew et collab. (2006) ⁽¹⁻³⁾	Définitif Sévère	Citalopram	7,5 mg/kg	Tremblements, agitation, température corporelle 40 °C, diaphorèse, frissons, désorientation, diminution de l'état de conscience, hypertension artérielle, tachycardie, insuffisance respiratoire	Début : moins d'une heure Admission USI et réintubation Hémodialyse pour éliminer BM Rémission complète en 2 semaines
Rosenbaum (2006) ⁽¹⁾	Définitif Sévère	Sertraline	Non documentée	Agitation, tachycardie, diaphorèse, rigidité des membres inférieurs, température corporelle 38,3 °C	Non disponible
Khan et collab. (2007) ⁽¹⁻³⁾	Probable Sévère	Clomipramine (50 mg)	5 mg/kg	Confusion, agitation, mouvements saccadés des quatre membres (suggestif de clonus spontané)	Début : moins d'une heure Rémission complète au jour 4
Mihai et collab. (2007) ⁽¹⁻³⁾	Possible	Paroxétine	1,75 mg/kg	Agitation, confusion, diminution de l'état de conscience, aphasie, non-réponse aux commandes verbales	Début : moins d'une heure Admission USI et réintubation Rémission complète au jour 4

1 – Résumé des cas de toxicité au SNC secondaire à l'utilisation du BM IV (suite)

Auteur du cas	Probabilité du diagnostic de SS/Sévérité*	IRS reçu	Dose de BM	Signes et symptômes en lien avec SS	Début/fin des signes et symptômes Commentaires
Ng et collab. (2008) ⁽¹⁻³⁾	Probable Sévère	Paroxétine (60 mg)	5 mg/kg	Confusion, agitation, mouvements involontaires des membres, augmentation du tonus des quatre membres, mouvements oculaires rapides (suggestif de clonus oculaire), tachycardie, anxiété	Début : moins d'une heure Admission USI Rémission complète au jour 2
Shanmugam et collab. (2008) ^(1,2)	Définitif Sévère	Fluvoxamine et paroxétine (40 mg)	2 mg/kg	Confusion, agitation, température corporelle 40 °C, tremblements fins, frissons, hyperréflexie, hypertonie, myoclonies	Admission USI et intubation pendant 7 jours Rémission complète
Khavandi et collab. (2008) ^(1,3)	Probable Modéré	Citalopram	Non documentée	Agitation, myoclonies des membres inférieurs, réflexes rapides, diminution de l'état de conscience, pupilles dilatées avec réactivité lente	Début : moins de 3 heures Admission USI Rémission complète au jour 3
Schweibert et collab. (2009) ⁽¹⁾	Définitif Sévère	Paroxétine	1 mg/kg	Confusion, agitation, aphasie, clonus oculaire, mydriase, hyperréflexie, hypertension artérielle	Non disponible
Rowley et collab. (2009) ⁽¹⁾	Définitif Sévère	Duloxétine	Non documentée	Nystagmus (clonus oculaire probable), hypertonie, diaphorèse, agitation légère, température rectale 38,1 °C	Non disponible
Pollack et collab. (2009) ^(1,3)	Définitif Modéré	Citalopram	7,5 mg/kg	Agitation, confusion, diaphorèse, hyperréflexie des membres inférieurs, mouvements choréiformes, tachycardie, hypertension artérielle, aphasie, cécité corticale, mouvements oculaires anormaux dont clonus oculaire, pupilles dilatées avec réactivité légère	Début : moins d'une heure Admission USI Rémission complète au jour 3
Héritier Barras et collab. (2010) ⁽⁴⁾	Définitif** Sévère**	Clomipramine (75 mg)	5 mg/kg	Confusion, agitation, diminution de l'état de conscience, mydriase, rigidité, frissons, clonus inductible, hyperréflexie, tachycardie, hypertension artérielle, diaphorèse, diarrhée, température corporelle 42,3 °C	Début : au réveil après la chirurgie Admission USI et réintubation Hyperpyrexie et rigidité améliorées en 24 heures Rémission complète en une semaine

USI : unité de soins intensifs

* Basé sur l'analyse de Gillman⁽¹⁾

** Basé sur notre analyse

2 – Résumé des séries de cas de toxicité au SNC secondaire à l'utilisation du BM IV

Auteur du cas	Nombre de patients	Nombre de patients recevant un IRS	Nombre de « toxicité au SNC » IRS reçu (nombre de patients)	Commentaires
Kartha et collab. (2006) ⁽¹⁻³⁾	193	28	12/28 Non spécifié	Indication : parathyroïdectomies (100 %) Dose de BM : 7,5 mg/kg IV (100 %) Début de la symptomatologie : 1 à 11 heures Durée de la symptomatologie : 1 à 96 heures (moyenne : 35,7 heures) 1 patient décédé à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire
Sweet et collab. (2007) ⁽¹⁻³⁾	132	17	5/17 Fluoxétine (2) Escitalopram (1) Venlafaxine (2)	Indication : parathyroïdectomies (100 %) Dose de BM : 3 à 5 mg/kg IV Début de la symptomatologie : 1 à 5 heures 2 patients réintubés Durée de la symptomatologie : 48 à 72 heures (moyenne : 57,6 heures)

INTOXICATION FATALE AUX GRAINES DE LAURIER JAUNE

Martin Laliberté, M.D., M. Sc., FRCPC

Consultant, Centre antipoison du Québec

Président, Association canadienne des centres antipoison

Introduction

L'intoxication involontaire par les plantes est un problème pour lequel les centres antipoison sont fréquemment consultés⁽¹⁾. En effet, en 2010, le Centre antipoison du Québec (CAPQ) a reçu plus de 1256 appels à la suite de l'exposition à des plantes. Dans la grande majorité des cas, ces expositions surviennent chez les jeunes enfants et le risque de toxicité significative et de mortalité est faible. Les décès reliés à une intoxication volontaire par les plantes sont rares dans les pays occidentaux mais nombreux ailleurs dans le monde. Le laurier jaune, *Thevetia peruviana*, est une plante ornementale que l'on retrouve surtout dans les pays tropicaux. Au Sri Lanka, les intoxications volontaires avec les graines de laurier jaune sont fréquentes et sont responsables de plusieurs décès chaque année⁽²⁾. Nous décrivons ci-dessous un cas exceptionnel d'une intoxication fatale aux graines de laurier jaune pour lequel le CAPQ a été consulté.

Description d'un cas

Un patient de 24 ans sans antécédents médicaux est amené par ambulance à l'urgence d'un centre hospitalier à la suite de l'ingestion volontaire de 35 graines de laurier jaune deux heures auparavant. Le patient s'était procuré les graines via Internet environ un mois auparavant.

À son admission à l'urgence, le patient présente des nausées et des vomissements importants ainsi que des douleurs abdominales. Sa tension artérielle est à 112/65 mmHg et sa fréquence cardiaque est à 106 par minute. Quelques minutes après son arrivée, le patient devient pâle et diaphorétique et il présente au moniteur cardiaque une bradycardie sinusale à 40 par minute. Une dose de 0,6 mg d'atropine intraveineuse est immédiatement administrée et sa fréquence cardiaque se corrige à 90 par minute. Le CAPQ est contacté et recommande l'administration de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine par voie intraveineuse ainsi qu'une dose de 50 g de charbon de bois activé par voie orale. À la suite de l'administration des anticorps, l'état clinique du patient se stabilise avec une tension artérielle à 100/60 mmHg et une fréquence cardiaque à 90 par minute.

Au moment de l'admission, le potassium est à 5,2 mmol/l et la créatinine est à 127 µmol/l. La digoxinémie initiale est à 1,9 nmol/l. Les autres analyses toxicologiques sont négatives. L'électrocardiogramme démontre la présence d'une fibrillation auriculaire à 110 par minute et un élargissement du QRS avec une morphologie de bloc de branche droit.

Le CAPQ recommande de poursuivre l'administration de charbon de bois activé selon la tolérance du patient. En raison de la présence de vomissements, l'administration du charbon de bois activé est difficile, un tube nasogastrique doit être installé. Le patient est admis à l'unité de

soins intensifs cinq heures après l'ingestion. Deux heures plus tard, il présente un deuxième épisode de fibrillation auriculaire à 30 par minute. Il reçoit une dose d'atropine 0,6 mg ainsi qu'une deuxième dose de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine, la fréquence cardiaque se stabilise à nouveau à 60 par minute.

Onze heures postingestion, le patient subit un nouvel épisode de fibrillation auriculaire lente à 30 par minute avec chute de la tension artérielle. La bradycardie se corrige avec l'administration d'atropine. L'électrocardiogramme démontre alors la présence d'un bloc auriculoventriculaire du deuxième degré Mobitz 2. À ce moment, la créatinine est à 164 $\mu\text{mol/l}$ et le potassium est à 5,9 mmol/l . Le patient reçoit une troisième dose de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine et, pour le traitement de l'hyperkaliémie, 30 g de résine de sulfonate de polystyrène par tube nasogastrique, dix unités d'insuline régulière avec 25 g de dextrose par voie intraveineuse ainsi qu'une perfusion de bicarbonate de sodium.

Deux heures plus tard, le patient présente une tachycardie ventriculaire suivie d'une fibrillation ventriculaire et d'une asystolie. Les manoeuvres de réanimation cardiorespiratoire sont appliquées immédiatement et le patient reçoit de l'atropine, de l'épinéphrine, des ampoules de bicarbonate de sodium et une dose supplémentaire de cinq fioles d'anticorps spécifiques de la digoxine. Les interventions ne sont pas efficaces et malgré des efforts prolongés de réanimation, le patient décède environ treize heures après l'ingestion.

Discussion

L'ingestion volontaire de graines de laurier jaune est responsable d'un grand nombre d'intoxications et de plusieurs décès chaque année en Asie du Sud-Est⁽³⁾. Le risque de mortalité est estimé à environ 10 % des cas. L'ingestion de graines de laurier jaune produit des effets toxiques similaires à ceux de la digitale. Les graines de laurier jaune contiennent plusieurs glycosides cardiaques comme les thévétine A et B et la nériifoline qui sont responsables des effets toxiques. On retrouve des glycosides cardiaques dans toutes les parties de la plante, mais ce sont les graines et les racines qui en contiennent les plus grandes quantités.

La présentation clinique d'une intoxication aux graines de laurier jaune est bien connue. Quelques heures après l'ingestion, le patient pourrait manifester des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée et de l'agitation. Ce sont les effets toxiques cardiaques des glycosides du laurier jaune qui mettent en danger la vie du patient. Plusieurs types d'arythmies peuvent être rencontrées : extrasystoles ventriculaires, bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire, fibrillation et flutter auriculaire, tachycardie auriculaire et jonctionnelle, tachycardie ventriculaire bidirectionnelle, fibrillation ventriculaire et asystolie. Comme pour la digoxine, les effets toxiques cardiaques des glycosides du laurier jaune sont principalement secondaires à l'inhibition de l'ATPase membranaire qui conduit à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et à une augmentation du risque d'arythmies⁽⁴⁾.

Pour les analyses de laboratoire, on pourra retrouver une hyperkaliémie et une hypermagnésémie. La digoxinémie sera habituellement élevée, mais il n'existe pas de corrélation entre la concentration mesurée et la sévérité de l'intoxication ou le risque de complications. On considère

généralement qu'une ingestion de plus de huit à dix graines de laurier jaune est potentiellement létale, mais il n'existe pas de corrélation bien établie entre le nombre de graines ingérées et le risque de mortalité, probablement en raison de la concentration naturellement variable en glycosides cardiaques d'une plante à une autre⁽⁵⁾.

La prise en charge initiale d'une ingestion de graines de laurier jaune devrait suivre les principes habituels de réanimation toxicologique. Dès son admission au service des urgences, le patient doit être dirigé en salle de réanimation. En présence d'un état de conscience diminué ou d'une instabilité hémodynamique, les voies respiratoires du patient devraient être protégées par intubation endotrachéale. Une réanimation liquidienne adéquate sera habituellement nécessaire étant donné les vomissements répétitifs. Les vomissements pourront être contrôlés avec des antiémétiques comme le métoclopramide ou l'odansétron. En raison du risque d'arythmie, un monitoring cardiaque devra être maintenu pour une période minimale de 24 heures. Les arythmies cardiaques, l'hyperkaliémie et les vomissements importants doivent être considérés comme des manifestations toxiques majeures qui nécessitent une admission à l'unité de soins intensifs⁽⁴⁾.

Comme dans le cas d'une intoxication à la digoxine, l'ingestion de graines de laurier jaune peut être associée à une hyperkaliémie qui, dans ce contexte, constitue un facteur de mauvais pronostic. L'hyperkaliémie associée à une ingestion de graines de laurier jaune devra être traitée avec l'administration d'insuline régulière et de dextrose par voie intraveineuse. L'insuline corrigera l'hyperkaliémie en favorisant l'entrée du potassium dans la cellule et son utilisation est considérée comme bénéfique dans le contexte d'une intoxication à la digoxine⁽⁶⁾.

Une résine de sulfonate de polystyrène souvent utilisée dans le traitement de l'hyperkaliémie n'est pas indiquée, car l'hyperkaliémie rencontrée dans l'intoxication aux glycosides cardiaques est secondaire à la sortie du potassium de la cellule et non à un excès de potassium dans l'organisme.

L'utilité du charbon de bois activé comme modalité de décontamination gastro-intestinale lors d'une ingestion de graines de laurier jaune demeure un sujet controversé. L'administration de charbon de bois activé vise à prévenir l'absorption gastro-intestinale et à interrompre la recirculation entérohépatique des glycosides. Son usage est bien documenté pour le traitement de l'intoxication à la digoxine. Cependant, en ce qui concerne l'ingestion de graines de laurier jaune, les essais cliniques disponibles dans la littérature présentent des résultats contradictoires. Dans une étude publiée en 2003, Da Silva et collaborateurs ont démontré une diminution de la mortalité et des arythmies majeures avec l'utilisation du charbon de bois activé en doses répétées⁽³⁾. Dans un essai clinique publié en 2008 comparant l'utilisation du charbon de bois activé en dose unique ou en doses répétées à un groupe contrôle sans charbon de bois, Eddelston et collaborateurs n'ont pas été en mesure de démontrer une diminution de la mortalité avec l'utilisation du charbon de bois activé⁽⁷⁾. Il existe des différences méthodologiques importantes entre les deux essais cliniques et il est par conséquent difficile d'en comparer les résultats. Sur la base des données actuellement disponibles dans la littérature, il semble raisonnable de recommander l'administration d'une dose initiale de charbon de bois activé à la suite de l'ingestion de graines de laurier jaune avec l'utilisation au besoin d'un antiémétique.

Les bradyarythmies et tachyarythmies sont des manifestations potentiellement létales d'une intoxication aux graines de laurier jaune. Les bradyarythmies symptomatiques devraient être traitées avec de l'atropine, et au besoin d'un stimulateur cardiaque temporaire. L'utilisation de l'atropine pour la correction des bradyarythmies non symptomatiques n'est pas recommandée en raison de la possibilité d'une augmentation du risque de tachyarythmies subséquentes. L'utilisation d'un stimulateur cardiaque temporaire est recommandée pour le traitement des bradyarythmies persistantes, mais le bénéfice de cette intervention n'a jamais fait l'objet d'une évaluation rigoureuse. En ce qui concerne le traitement des tachyarythmies ventriculaires, l'efficacité des antiarythmiques n'est pas établie. La tachycardie ventriculaire instable devra être traitée par cardioversion électrique selon les protocoles habituels de réanimation.

L'administration des anticorps spécifiques de la digoxine est le traitement de choix de l'intoxication aux glycosides cardiaques en présence d'arythmie sévère et d'hyperkaliémie. Les anticorps spécifiques sont également d'une grande utilité dans le contexte d'une intoxication aux graines de laurier. L'efficacité des anticorps spécifiques de la digoxine par rapport au placebo dans le traitement des arythmies cardiaques majeures a été démontrée dans un essai clinique randomisé publié en 2000 par Eddelston et collaborateurs⁽⁸⁾. Comme dans le cas d'une intoxication à la digoxine, la présence de bradyarythmies ou de tachyarythmies mettant la vie du patient en danger ainsi qu'une hyperkaliémie sont des indications d'administration des anticorps spécifiques. Même si la dose requise nécessaire pour renverser les effets cardiaques des glycosides cardiaques des graines de laurier n'est pas connue avec précision, une dose initiale de dix fioles constitue une option raisonnable. Il est possible que des doses supérieures à celles utilisées pour le traitement de l'intoxication à la digoxine soient nécessaires. Dans plusieurs cas, la disponibilité d'une quantité suffisante de l'antidote pourra s'avérer problématique.

Conclusion

En conclusion, l'intoxication volontaire avec le laurier jaune est fréquente dans les pays tropicaux, mais demeure rare au Québec. L'ingestion des graines de laurier jaune est associée à un risque élevé d'arythmies cardiaques et de décès. Le charbon de bois activé et les anticorps spécifiques de la digoxine sont des modalités thérapeutiques importantes dans le traitement de cette intoxication.

Pour toute correspondance

Martin Laliberté
Centre antipoison du Québec
1270, chemin Sainte-Foy, Pavillon Jeffery-Hale, 4^e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Téléphone : 418 654-2731
Télécopieur : 418 654-2747
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Krenzelok EP, Mrvos R. Friends and foes in the plant world: a profile of plant ingestions and fatalities. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(3):142-9.
- 2) Eddleston M, Persson H. Acute plant poisoning and antitoxin antibodies. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(3):309-15.
- 3) de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, Alahakone DG, Ratnatilake GA, Gunatilake SB, Ranasinha CD, Lalloo DG, Aronson JK, de Silva HJ. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9373):1935-8.
- 4) Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(3):206-12.
- 5) Bandara V, Weinstein SA, White J, Eddleston M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon*. 2010;56(3):273-81. Epub 2010 May 8.
- 6) Oubaassine R, Bilbault P, Roegel JC, Alexandre E, Sigrist S, Lavaux T, Jaeger A, Pinget M, Kessler L. Cardio protective effect of glucose-insulin infusion on acute digoxin toxicity in rat. *Toxicology*. 2006;224(3):238-43. Epub 2006 Apr 27.
- 7) Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA; Ox-Col Poisoning Study collaborators. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9612):579-87.
- 8) Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan, Jayalath S, Sjöström L, Santharaj W, Thenabadu PN, Sheriff MH, Warrell DA. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9208):967-72.

TEST DE BRONCHOPROVOCATION À LA MÉTHACHOLINE ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Delphine Merger, candidate au D. Pharm.

Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP),
CHU Sainte-Justine

Cynthia Tanguay, B. Sc., M. Sc.

Coordonnatrice, Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B. Pharm., M. Sc., MBA, FCSHP

Chef, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP),
CHU Sainte-Justine

Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction

Le test de provocation à la méthacholine, un dérivé de l'acétylcholine, est utilisé pour diagnostiquer l'hyperréactivité bronchique (HRB), notamment lorsque les examens cliniques pulmonaires et spirométriques ne révèlent aucune anomalie. L'hyperréactivité bronchique est caractérisée par une augmentation de la sensibilité des voies aériennes à différents stimuli (p. ex., intubation endotrachéale, gaz irritants, allergènes, etc.). Cette hypersensibilité provoque plusieurs anomalies pulmonaires telles que le bronchospasme, l'inflammation, l'hypersécrétion de mucus⁽¹⁾. L'hyperréactivité bronchique est principalement retrouvée dans l'asthme, mais aussi dans d'autres pathologies pulmonaires (p. ex., rhinites, bronchites chroniques, pathologies interstitielles pulmonaires, fibrose kystique, etc.), ou encore chez des patients qui ont subi une transplantation pulmonaire.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les risques associés à l'utilisation de la méthacholine dans les tests de bronchoprovocation. Premièrement, nous décrirons les tests de bronchoprovocation. Ensuite, nous nous intéresserons aux modalités d'utilisation de la méthacholine au Québec et présenterons les résultats d'un sondage à ce propos. Finalement, les risques d'exposition professionnelle seront évalués.

Principe du test de bronchoprovocation

Indications

Selon les sources consultées, un test de bronchoprovocation peut être indiqué pour :

- ◆ Poser le diagnostic d'asthme dans les cas suivants :
 - ◇ symptômes d'asthme avec fonction normale et absence de réponse aux bronchodilatateurs,
 - ◇ complications de bronchospasme,

- ◇ toux chronique,
- ◇ suspicion d'asthme professionnel,
- ◇ recherche d'un asthme avant la pratique d'une activité qui ne peut pas être entreprise s'il y a risque de bronchospasme (p. ex., pour un plongeur, pour un militaire).
- ◆ Évaluer la réponse à un traitement antiasthmatique.
- ◆ Identifier les facteurs qui sont à l'origine de l'asthme⁽²⁾.

La méthacholine en poudre pour inhalation est indiquée pour confirmer le diagnostic d'HRB chez les sujets qui n'ont pas d'asthme cliniquement prouvé^(3,4). Les dernières recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) sur les indications du test de bronchoprovocation à la méthacholine datent de 1999⁽⁵⁾. Parmi celles-ci, l'utilisation du test de bronchoprovocation à la méthacholine est indiquée pour le diagnostic d'HRB. En ce qui concerne le diagnostic de l'asthme, l'ATS mentionne que ce test est plus utilisé pour exclure un diagnostic d'asthme que pour l'établir, car sa valeur prédictive négative est plus grande que sa valeur prédictive positive. Elle informe également que le test de bronchoprovocation à la méthacholine peut être employé pour déterminer le risque de développer de l'asthme, pour évaluer la sévérité de l'asthme et évaluer la réponse à un traitement antiasthmatique⁽⁵⁾.

Choix de l'agent

La méthacholine n'est pas le seul agent disponible pour réaliser un test de bronchoprovocation. L'histamine, l'acétylcholine, le carbacol (dérivé de l'acétylcholine), des prostaglandines et des leucotriènes sont d'autres agents pouvant être utilisés, mais la méthacholine est la mieux tolérée. L'histamine présente l'inconvénient d'effets secondaires marqués (p. ex., bouffée congestive, céphalée, hypotension, tachycardie, etc.)^(6, 7, 8). L'acétylcholine présente les inconvénients d'avoir une courte durée d'action et de faire tousser. Enfin, le carbacol a une action bronchoconstrictrice retardée et peut entraîner des effets vasomoteurs et cardiaques⁽⁹⁾.

La méthacholine présente des effets secondaires moins fréquents que les autres agents. Elle peut causer une toux, une irritation de la gorge, des céphalées, des étourdissements et des démangeaisons⁽⁵⁾.

Contre-indications

Les tests de bronchoprovocation à la méthacholine sont contre-indiqués chez les patients ayant comme antécédent médical une insuffisance respiratoire sévère, une hypertension artérielle instable, un anévrisme aortique connu, un glaucome, un adénome prostatique ou ayant subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral depuis moins de trois mois. Le test de bronchoprovocation à la méthacholine doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance respiratoire modérée, une incapacité à souffler dans le spiromètre, chez les patients traités avec des inhibiteurs des cholinestérases, et chez les femmes enceintes ou en période d'allaitement⁽⁵⁾.

Déroulement du test

Le test de bronchoprovocation à la méthacholine consiste à faire inhaler des solutions de méthacholine, de manière répétée et de concentrations connues et croissantes, jusqu'à l'atteinte d'une concentration entraînant une baisse de 20 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Cette concentration est nommée PC20 « provocation concentration » ou PD20 « provocation dose ». Plus la PC20 ou PD20 est faible, plus le patient est considéré hyperréactif⁽¹⁰⁾.

Un patient peut présenter un essoufflement, des sifflements et de la toux au terme du test compte tenu de la réduction de 20 à 30 % du calibre des bronches. L'administration d'une à deux inhalations de salbutamol peut être utilisée pour soulager le patient s'il y a un inconfort marqué. L'accès à un plateau de réanimation doit être possible en cas de dyspnée sévère⁽⁵⁾.

De façon générale, le test se déroule dans une pièce dédiée à cette activité, comme une clinique ambulatoire d'exploration pulmonaire et comporte les étapes suivantes :

1. Explication du déroulement du test au patient et obtention du consentement aux soins;
2. Vérification des contre-indications;
3. Obtention des paramètres de ventilation de base par spirométrie soit la capacité vitale forcée (CVF) et le VEMS;
4. Réalisation du test si les paramètres de ventilation sont supérieurs ou égaux à 70 % des valeurs normales calculées selon le sexe, l'âge, la taille, le poids;
5. Prélèvement de la dose prévue par concentration croissante requise de méthacholine et ajout au réservoir du nébuliseur pour administration au patient selon le débit d'aérosol produit calculé durant deux minutes et mesure du VEMS par spirométrie (la dose et la concentration peuvent varier selon le protocole local);
6. Prélèvement de la nouvelle concentration et attente du patient (environ 5 minutes);
7. Administration des doses subséquentes jusqu'à l'obtention d'une diminution du VEMS de 20 %. À noter que l'ATS conseille de remettre au patient au préalable une liste des médicaments et substances qu'il doit éviter dans les heures ou jours précédant le test, tels bronchodilatateurs (p. ex., 8 heures avant le test), antihistaminiques (p. ex., 3 jours avant le test), stimulants (p. ex., café le jour même du test)⁽⁵⁾.

Au Québec, la réalisation du test de bronchoprovocation est réservée aux inhalothérapeutes en vertu de l'article 37.1 du Code des professions⁽¹¹⁾.

Pratique au CHU Sainte-Justine

Au CHU Sainte-Justine, le chef du département de pharmacie, sur recommandation du comité de pharmacologie, a entériné le passage de l'histamine à la méthacholine en 2007. Environ 950 tests y sont réalisés chaque année.

Au Canada, la méthacholine est disponible en fiole de 100 mg, 400 mg et 1600 mg aux Laboratoires Omega ltée et en fiole de 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg et 1680 mg chez

Methapharm inc. La méthacholine doit être diluée avec du NaCl 0,9 % avec ou sans agent de conservation (p. ex., alcool benzylique, phénol, etc.) selon les concentrations désirées pour le protocole utilisé localement.

À partir de la fiole de 1280 mg, le personnel du département de pharmacie prépare une solution placebo et six solutions aux dilutions respectives de 0,25 mg/ml, 0,50 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml et 8 mg/ml en diluant la méthacholine avec du NaCl 0,9 % sans agent de conservation. Les dilutions sont préparées à partir de la solution mère à 80 mg/ml (c.-à-d. 15 ml NaCl 0,9 % par fiole de 1280 mg) en utilisant un filtre 0,22 micron. La dose prévue par concentration pour la nébulisation est de 1,5 ml par dose à ajouter au réservoir du nébuliseur. La dose maximale cumulative potentielle pouvant être utilisée pour un test complet de provocation à la méthacholine est de 23,6 mg. Compte tenu des données disponibles dans la documentation, une stabilité de 120 jours au réfrigérateur est attribuée ou 7 jours à température ambiante. La méthacholine est administrée en clinique externe de pneumologie. Environ cinq personnes participent à son administration dans une pièce en pression neutre avec ouverture sur l'extérieur possible (c.-à-d. présence de fenêtre).

Modalités d'utilisation au Québec

Nous avons réalisé une enquête auprès de chefs de départements de pharmacie du Québec entre le 10 février 2012 et le 29 février 2012. L'enquête visait à documenter les modalités de préparation et d'administration de la méthacholine en établissement de santé. Les résultats sont décrits dans le tableau 1 (voir annexe de l'article). Dix-neuf chefs de départements de pharmacie ont été contactés par courriel afin de répondre à huit questions à choix multiples et à deux questions ouvertes. Deux relances ont été effectuées par courriel. Le questionnaire n'a pas été prétesté. Un total de 14 répondants (taux de réponse de 74 %) a fourni des réponses utilisables. Douze répondants sur quatorze avaient recours à la méthacholine dans leur établissement. En moyenne, 515 tests par année étaient réalisés par centre (médiane [min-max] : 435 [144-1300]). En moyenne, quatre (médiane [min-max] : 3 [1-7]) personnes étaient exposées par établissement pour l'administration de la méthacholine et les tests duraient environ 90 minutes par patient. Une majorité de répondants utilisaient la pièce buccale en T, en phase avec les recommandations de deux études canadiennes. En effet, Juniper et collab. ainsi que Hurst et collab. ont comparé deux méthodes pour l'administration par nébuliseur recommandées par l'ATS, soit la pièce buccale en T et le masque. Leurs études ont confirmé que le recours à la pièce buccale en T était préférable, car elle génère moins de fuites pouvant contribuer à l'exposition professionnelle^(12,13). Trois répondants ont mentionné que des redilutions complémentaires étaient parfois effectuées par les inhalothérapeutes du service de consultations externes, lorsque requis.

Exposition professionnelle

Classification de la méthacholine

L'administration de médicaments par nébulisation peut constituer un risque d'exposition professionnelle pour le personnel soignant. L'exposition du personnel soignant se produit

généralement lors du retrait de la pièce connectée à la bouche du patient ou en présence de fuite durant l'administration. L'exposition est la plupart du temps de courte durée⁽¹⁴⁾.

Aux États-Unis, la méthacholine est de classe C pour le risque materno-foetal (c.-à-d. aucune étude n'a été menée chez l'animal ou chez la femme enceinte). Ainsi, le rapport avantage-risque doit être discuté avant l'administration de ce médicament chez la femme enceinte. Lorsqu'il est inhalé, son passage dans le lait maternel et placentaire n'a pas été étudié. Un passage placentaire est toutefois peu probable, car la méthacholine contient un ammonium quaternaire⁽¹⁵⁾. De plus, la méthacholine ne fait pas partie de la plus récente version (2010) de la liste des médicaments dangereux de la National Institute for Occupational Safety for Healthcare (NIOSH)⁽¹⁶⁾.

Au Canada, la méthacholine est un médicament au sens de la Loi sur les aliments et drogues. Le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) ne comporte pas de fiche sur la méthacholine. Au Québec, elle est décrite au répertoire toxicologique de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST), mais la fiche signalétique ne comporte pas de données sur l'hygiène et la sécurité, la prévention, les propriétés toxicologiques et les premiers secours⁽¹⁷⁾. En outre, la méthacholine n'est pas inscrite aux annexes du Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST)⁽¹⁸⁾. À noter aussi que le Règlement sur le barème des dommages corporels fait mention de l'utilité du test de bronchoprovocation à la méthacholine en présence d'asthme bronchique⁽¹⁹⁾.

Dans la fiche signalétique de la méthacholine, Methapharm inc. indique sous la rubrique « Données sur les risques pour la santé » que la méthacholine est « connue pour entraîner une irritation sévère des yeux, une irritation de la peau, des muqueuses et des voies respiratoires supérieures »⁽²⁰⁾. On y suggère les procédures d'urgence et de premiers soins à effectuer en cas d'exposition, soit de s'éloigner de la zone exposée, de retirer les vêtements contaminés, de rincer abondamment avec de l'eau les endroits affectés en cas de contact avec les yeux et la peau.

L'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) a publié en 2005 la 8^e édition du Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail. Ce guide décrit les moyens à mettre en oeuvre pour évaluer et mesurer l'exposition des professionnels à diverses substances (p. ex., gaz, fumées, vapeurs, poussières) et contient des fiches sur les paramètres d'échantillonnage et les méthodes analytiques de 750 substances. La méthacholine ne fait pas partie de ces substances⁽²¹⁾. À noter que la méthacholine n'est pas inscrite sur la liste des 250 agents causant de l'asthme professionnel qui a été mise à jour en janvier 2012 par la CSST⁽²²⁾.

Revue documentaire

Nous avons effectué une revue documentaire dans Pubmed en utilisant les termes suivants du vocabulaire contrôlé de type MeSH, soit "Methacholine Chloride"[Mesh], "Occupational Exposure"[Mesh] et "Bronchial Provocation Tests"[Mesh].

Shapiro et collab. ont publié une étude sur l'exposition professionnelle à la méthacholine en 1992. Il s'agit d'une enquête menée auprès de spécialistes en allergie par le comité de l'American Academy of Allergy and Immunology. Le comité a obtenu 1150 questionnaires remplis. Parmi les répondants qui utilisent la méthacholine pour les tests de bronchoprovocation, certains ont rapporté des effets indésirables chez les travailleurs qui réalisaient ce test : une toux, 92/578 (16 %); des sifflements, 63/574 (11 %); d'autres symptômes des voies respiratoires basses, 15/516 (3 %); d'autres symptômes, 11/516 (2 %)⁽²³⁾. Cependant, les auteurs ne rapportent pas la période exacte du sondage ni le nombre de techniciens ou établissements de santé visés.

À notre connaissance, seulement trois cas d'exposition professionnelle à la méthacholine ont été publiés. En 1992, Lundgren et collab. ont décrit le cas de deux infirmières ayant développé de l'asthme après avoir administré sur une base régulière des tests de bronchoprovocation à la méthacholine pendant plus de deux ans⁽²⁴⁾. Dans les deux cas, les infirmières étaient en bonne santé et non fumeuses. À noter que pour ces deux cas, les tests se pratiquaient avec le port de masques par les patients plutôt que des pièces buccales pouvant causer davantage d'expositions professionnelles^(12,13). En 1995, Carratala et collab. ont rapporté le cas d'une technicienne espagnole exerçant dans un laboratoire d'exploration pulmonaire depuis 10 ans qui avait présenté à plusieurs reprises de violents maux de tête, post-réalisation de tests de bronchoprovocation à la méthacholine⁽²⁵⁾.

Enfin, soulignons un numéro récent d'Objectif Prévention sur le rôle des inhalothérapeutes. On n'y aborde pas l'utilisation de la méthacholine, mais le numéro est utile afin de cerner la pratique et des éléments de risque d'exposition professionnelle⁽²⁶⁾.

Recommandations

Cette revue documentaire ne met pas en évidence de risques importants liés à l'exposition professionnelle à la méthacholine. Étant donné que la méthacholine n'est pas un médicament dangereux, il n'est pas utile d'appliquer l'ensemble des précautions prévues pour la nébulisation d'autres médicaments dangereux (p. ex., ribavirine, pentamidine)⁽¹⁴⁾. Toutefois, l'ATS propose des mesures visant à limiter les risques d'exposition professionnelle à la méthacholine. Ces mesures incluent la préparation du médicament sous hotte ventilée, l'administration dans un lieu comportant au moins deux changements d'air à l'heure, l'utilisation d'un aspirateur avec un filtre de type *high-efficiency particulaire air* (HEPA) qui permet de capter les petites particules et de ne pas les restituer dans l'air intérieur, l'utilisation de filtres de faible résistance sur la voie de sortie des appareils utilisés pour l'administration du produit, l'attente à l'écart du patient pendant que la méthacholine est administrée, particulièrement pour le personnel soignant souffrant d'asthme.

À la mesure de cette revue documentaire et de l'état des connaissances, nous proposons les recommandations suivantes à l'échelle du Québec :

- ◆ Assurer une préparation centralisée sous hotte ventilée à la pharmacie aux dilutions requises; l'utilisation d'une hotte ventilée ne requiert pas l'exclusion du personnel connu pour de

l'hyperréactivité bronchique ou de l'asthme compte tenu de la protection usuelle requise en pharmacie (c.-à-d. hotte, baie vitrée, ventilation, masque, jaquette, lavage des mains avant et après la préparation, etc.).

- ◆ Utiliser un dispositif fixe pour piquer/prélever (c.-à-d. tige distributrice ou « *dispensing pin* ») pour limiter les risques de fuites par caoutchouc abîmé.
- ◆ Assurer l'ajout de la méthacholine au protocole de gestion des déversements pour éviter une aérosolisation de la poudre en cas de bris des fioles non diluées à la pharmacie ou durant le transport à l'intérieur de l'établissement; le déversement peut être traité comme un médicament dangereux.
- ◆ Adopter un protocole systématique de préparation (c.-à-d. incluant une recette conforme aux normes de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) sur les préparations magistrales stériles) et d'administration de la méthacholine au sein de l'établissement.
- ◆ Respecter les recommandations du Guide de qualité de l'air intérieur dans les établissements du réseau de la santé et des services sociaux⁽²⁷⁾.
- ◆ Utiliser la pièce buccale en T avec valves unidirectionnelles sur les orifices de sortie et un filtre recueillant les particules expirées pour l'administration de méthacholine.
- ◆ Utiliser un système qui permet le déclenchement de la délivrance de l'aérosol uniquement lors de l'aspiration du patient.
- ◆ Programmer l'ouverture des fenêtres de la pièce si elle n'est pas munie d'un système d'aération.
- ◆ Favoriser le recours à une protection respiratoire, le port d'une jaquette et de gants si le personnel qui administre la méthacholine est asthmatique ou présente une HRB.
- ◆ Objectiver, déclarer et publier les cas de réactions chez le personnel soignant.

Conclusion

Cet article présente une mise à jour sur l'utilisation de la méthacholine dans les tests de broncho-provocation et discute des risques d'exposition professionnelle. De plus, il présente le profil d'utilisation de la méthacholine au Québec. Il existe très peu de données publiées et aucune donnée probante sur les risques d'exposition professionnelle à la méthacholine. La méthacholine n'est pas considérée comme un médicament dangereux et des mesures de prévention de base suffisent à encadrer son utilisation en établissement de santé.

Remerciements

À mesdames Caroline Gauthier, technicienne en hygiène du travail au Service santé et sécurité du travail (SST) et Éline Caron, B. Pharm, M. Sc, pharmacienne en pneumologie, au CHU Sainte-Justine à Montréal, pour la relecture.

Pour toute correspondance

Jean-François Bussières
Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514 345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

- 1) Van Aalderen WMC, Brand PLP, Hoekstra MO, Landstra AM, Gerritsen J. Bronchial inflammation and hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:42-7.
- 2) Irvin, CG. Bronchoprovocation testing. In : UpToDate, Barnes, PJ (Ed), UpToDate, Hollingsworth, MD, 2012.
- 3) Monographie Provocholine Metapharm 2008-01; [En ligne] <http://www.provocholine.com/Resources/US-Provocholine-Insert-Jan2008-FINAL.pdf> (consulté le 2012-03-19).
- 4) Monographie Methacholine omega 2005-01-26; [En ligne] <http://www.omegalaboratory.com/index.php/hospital/> (consulté le 2012-03-13).
- 5) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29
- 6) Juniper EF, Frith PA, Dunnet C, Cockcroft DW, Hargreave FE. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax*. 1978;33(6):705-10.
- 7) Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, et collab. Comparison of histamine and methacholine for use in bronchial challenge tests in community studies. *Thorax* 1988;43:605-10.
- 8) James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. *Respirology* 1997;2:97-105.
- 9) Camus M, Bernard C, Sinégre M. Tests de provocation bronchique au chlorure de méthacholine pour le diagnostic de l'asthme. *J Pharm Clin* 1998;17:83-8.
- 10) Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):18S-24S.
- 11) Code des professions 2011-01-12; [En ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/C_26/C26.HTM (consulté 2012-03-13).

- 12) Juniper EF, Syty-Golda M, Hargreave FE. Histamine inhalation tests: inhalation of aerosol via facemask versus a valve box with mouth-piece. *Thorax* 1984;39(7):556-7.
- 13) Hurst TS, Cockcroft DW, Hannah VD, Davis BE. A comparison of 2 methods of continuous aerosol administration during methacholine challenge testing. *Respir Care* 2006;51(1):46-8.
- 14) Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux 2008-01; [En ligne] <http://www.asstsas.qc.ca/publications/publications-specialisees/guides-de-prevention/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux.html> (consulté le 2012-03-13).
- 15) Micromedex 2.0. Methacholine [En ligne] http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/C87F5E/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/9498D1/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evievidencexp/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=2341&contcontentS=31&title=Methacholine+Chloride&servicesTitle=Methacholine+Chloride&topicId=cautionsSectioc&subtopicId=teratogenicityEffectsInPregnancyBreastfeedingSection (consulté le 2012-03-13).
- 16) Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2010. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf> (consulté le 2012-03-19).
- 17) Commission de la santé et de la sécurité au travail. Service du répertoire toxicologique. Méthacholine; 2009-10-29 [En ligne] http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=1303742&nom=Methacholine (consulté le 2012-03-13).
- 18) Éditeur officiel du Québec. Loi sur la santé et la sécurité du travail, L.R.Q., chapitre S-2.1. http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_2_1/S2_1.html (consulté le 2012-03-19).
- 19) Règlement annoté sur le barème des dommages corporels 2010; [En ligne] www.csst.qc.ca/publications/400/Documents/DC400_355_3web.pdf (consulté le 2012-03-13).
- 20) Chlorure de Methacholine Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) Material Safety Data Sheet (MSDS); 2010-03-24; [En ligne] <http://www.provocholine.com/resources.html> (consulté le 2012-03-13).
- 21) Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Fiches des substances du guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail 2010; [En ligne] <http://www.irsst.qc.ca/-listersst.html#M> (consulté le 2012-03-13).
- 22) Commission de la santé et de la sécurité du travail. Liste des agents causant l'asthme professionnel 2012-01; [En ligne] http://www.asthme.csst.qc.ca/info_gen/index.html (consulté le 2012-03-16).
- 23) Shapiro GG, Simon RA. Bronchoprovocation committee report. *American Academy of Allergy and Immunology. J Allergy Clin Immunol* 1992;89(6):1202.

- 24) Lundgren R, Söderberg M, Rosenhall L, Norrman E. Development of increased airway responsiveness in two nurses performing methacholine and histamine challenge tests. *Allergy* 1992;47(2 Pt 2):188-9.
- 25) Carratala C, Gea JC, Aguar MC, Grau S, Espadaler-medina JM, Broquetas JM. Methacholine induced headache. *Thorax* 1995;50:319.
- 26) Poulin P. Inhalothérapeute : les risques du métier. *Objectif prévention* 2012;35(1):11-23.
- 27) Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Guide de qualité de l'air intérieur dans les établissements du réseau de la santé et des services sociaux <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/rg-410.pdf> (consulté le 2012-03-19).

Annexe – Tableau 1

1– Profil de l'utilisation de méthacholine au Québec

Questions (n = répondants)	Réponses % (n)
Lieu de préparation de la méthacholine (n = 11) - Département de pharmacie - Sous-traitant	64 % (7) 36 % (4)
Environnement de préparation de la méthacholine (n = 7) - Hotte ventilée - Hotte non ventilée - Ne sais pas	72 % (5) 14 % (1) 14 % (1)
Protection du personnel préparant la méthacholine (n = 7) - Jaquette - Masque - Gants	100 % (7) 100 % (7) 100 % (7)
Conditions de santé interdisant la préparation (n = 8) - Grossesse - Allaitement - Diagnostic d'asthme - Aucune condition spécifiée	38 % (3) 13 % (1) 13 % (1) 50 % (4)
Administration de la méthacholine avec un dispositif (n = 10) - Pièce buccale en T avec filtre - Pièce buccale en T sans filtre - Masque avec filtre - Masque sans filtre	90 % (9) 0 % (0) 10 % (1) 0 % (0)
Caractéristiques de la pièce utilisée pour l'administration (n = 9) - Fenêtre qu'on peut ouvrir - Évacuation externe - Pression négative pour éviter la dispersion vers les pièces contigües - Pas de ventilation	67 % (6) 22 % (2) 22 % (2) 33 % (3)
Protection du personnel administrant la méthacholine (n = 8) - Jaquette - Masque - Masque si personnel soignant connu asthmatique - Gants - Seuls le soignant et le patient peuvent rester dans la pièce	0 % (0) 0 % (0) 0 % (0) 13 % (1) 63 % (5)
Conditions de santé menant à un retrait de l'activité d'administration selon les autorités locales (n = 8) - Grossesse - Allaitement - Diagnostic d'asthme - Aucune condition spécifiée	62 % (5) 13 % (1) 38 % (3) 38 % (3)
Cas d'effets indésirables rapportés chez le personnel soignant (n = 10) - Oui - Non	10 % (1) 90 % (9)

