

Bulletin d'Information Toxicologique

VISITEZ NOTRE
SITE WEB
À
<http://www.ctq.qc.ca>

Publication du Centre de Toxicologie du Québec et du Centre Anti-Poison du Québec

ÉDITORIAL

MAIGRIR À TOUT PRIX

Le 29 avril 1996, la Food and Drug Administration (FDA) approuvait l'utilisation aux États-Unis, de la dexfenfluramine (Redux®) pour le traitement à long terme de l'obésité.

La dexfenfluramine, un anorexigène disponible en Europe depuis une dizaine d'années est une version "purifiée" de la fenfluramine (Pondimin®, Pondéral®), médicament disponible aux États-Unis et au Canada, pour le traitement à court terme de l'obésité. En effet, des recherches auraient démontré que seul l'isomère dextrogyre de la fenfluramine, connu sous le nom de dexfenfluramine, pourrait augmenter de façon appréciable les taux de sérotonine dans l'organisme et serait responsable de la diminution de l'appétit et de la perte de poids. La lévo-fenfluramine n'aurait aucune activité de cet ordre et serait uniquement responsable des effets indésirables. Ainsi, en isolant la dexfenfluramine, on pourrait diminuer les effets secondaires tout en augmentant les niveaux de sérotonine. Le résultat permettrait, du moins en théorie, d'obtenir un traitement de l'obésité à moindre risque.

La mise en marché du Redux® était donc accompagnée d'une campagne médiatique comme on en voit rarement pour un médicament d'ordonnance. La dexfenfluramine y était présentée comme LA solution au problème d'obésité qui affecte près de 58 millions d'Américains.

L'obésité est une affection chronique qui nécessite un traitement à long terme afin d'obtenir des résultats durables. Il n'est donc pas étonnant que la commercialisation d'un premier anorexigène pouvant être utilisé à long terme, et de surcroît, supposément dépourvu d'effets néfastes pour la santé, ait suscité autant d'intérêt tant dans la communauté scientifique qu'auprès du grand public.

Le 10 janvier 1997, la compagnie Servier annonçait que la dexfenfluramine avait été approuvée par la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) et que le médicament serait désormais disponible au Canada. Entre la mise en marché aux États-Unis en juin 1996 et le lancement canadien en janvier 1997, une bataille médiatique a constamment opposé les partisans et les adversaires de ce nouveau traitement pharmacologique de l'obésité.

En effet, plusieurs études ont démontré qu'en dépit de l'absence de l'isomère "lévo", supposément responsable des effets indésirables de la fenfluramine, la dexfenfluramine peut, elle aussi, entraîner des effets secondaires graves.

Les effets secondaires les plus fréquents de la dexfenfluramine sont l'insomnie, la diarrhée et les céphalées. Ces effets indésirables peuvent être minimisés par une diminution de la dose et disparaissent généralement au cours du premier mois de traitement.

TABLE DES MATIÈRES

ÉDITORIAL

Maigrir à tout prix1

CAS CLINIQUE

Intoxications atropiniques d'origine végétale au Québec.....4

REVUE DE LITTÉRATURE

North American Congress of Clinical Toxicology : Annual Meeting, 1997, St-Louis, Missouri, USA.....8

Outre ces effets secondaires mineurs, les anorexigènes tels que la fenfluramine et la dexfenfluramine peuvent causer l'hypertension pulmonaire primaire (HPP).

L'HPP est une affection rare mais très sévère et souvent mortelle. Elle est caractérisée par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et des résistances vasculaires pulmonaires. Au début de la maladie, la fonction cardiaque est normale en dépit d'une augmentation de la PAP. Par la suite, le débit cardiaque diminue progressivement et la maladie évolue vers une insuffisance cardiaque ventriculaire droite. L'HPP se manifeste particulièrement par une dyspnée à l'effort progressive, de l'œdème des membres inférieurs, des douleurs à la poitrine ainsi que des évanouissements. L'HPP survient chez une à deux personnes par million par année dans la population normale. Chez les personnes ayant consommé des anorexigènes pendant 3 mois ou plus, on a constaté 23 fois plus de cas d'HPP, soit 23 à 46 cas par million d'adultes par année. Ce nombre est considéré peu élevé par les partisans de l'usage des anorexigènes qui estiment que les risques de morbidité liés à l'obésité sont plus importants que ceux liés à l'HPP.

C'est d'ailleurs sur la base d'études démontrant une augmentation du risque de mortalité précoce qui serait de 60 à 70% plus élevé chez les femmes dont l'index de masse corporelle (IMC) se situe entre 29 et 32 comparativement à celles dont l'IMC est entre 25 et 27, que la FDA a finalement autorisé la mise en marché de la dexfenfluramine.

L'estimation coût/bénéfice, dans un tel cas, n'est pas évidente. Il ne suffit pas de comparer le risque d'HPP lié à la consommation de l'anorexigène à celui de mortalité précoce due à une obésité sévère pour justifier la commercialisation de médicaments potentiellement dangereux.

Il importe de tenir compte aussi de l'efficacité probable du médicament. Bien que l'obésité constitue une cause importante de morbidité, on sait que la perte de poids ne peut être bénéfique que si elle est maintenue pendant une longue période. Or, à ce jour, les études n'ont démontré qu'une perte de poids modérée et à court terme chez les personnes traitées avec les anorexigènes. De plus, il semble que de nombreux patients regagnent le poids perdu lorsqu'ils cessent l'utilisation du médicament. Il faudrait donc, pour obtenir un effet durable, que le médicament soit administré à long terme. D'autre part, on sait aussi que la toxicité des anorexigènes, dont le risque d'HPP, augmente rapidement avec la durée du traitement.

Pour les adversaires de la dexfenfluramine, ces informations étaient suffisantes pour que les autorités n'autorisent pas la commercialisation d'un médicament dont les bénéfices sont marginaux mais qui peut causer une affection pour laquelle on n'a pas de traitement curatif et qui entraîne le décès de 50% des personnes affectées dans les quatre ans qui suivent le diagnostic de l'HPP.

Premier nouveau médicament contre l'obésité approuvé en plus de 20 ans, la dexfenfluramine a donc connu une popularité sans pareil dans l'histoire pharmaceutique dès son lancement et ce, en dépit de la controverse qui opposait les scientifiques concernant ses effets secondaires potentiels.

Pour des millions de personnes obèses, le Redux® constituait l'espoir de devenir "mince". Pour les médecins, ce premier anorexigène approuvé pour usage à long terme (jusqu'à 1 an) était un nouvel outil qui, associé à l'exercice, la diète et la modification des habitudes alimentaires, permettrait enfin d'obtenir une perte de poids durable et de diminuer les risques de mortalité précoce par maladie cardiaque, diabète ou accident

vasculaire cérébral qui guettent leurs patients atteints d'obésité sévère.

Moins d'un an après le lancement de la dexfenfluramine, on estimait à plus de 5,000,000 le nombre de Nord-américains qui utilisaient ou avaient utilisé la dexfenfluramine, la fenfluramine, la phentermine ou une combinaison de ces médicaments.

Par ailleurs, la dexfenfluramine n'a pas été le seul anorexigène à faire l'objet d'une popularité croissante dans toute l'Amérique. En effet, la phen-fen, une association de phentermine et de fenfluramine a aussi connu une vogue sans précédent si l'on en juge par les millions d'ordonnances pour ces deux médicaments écrites en 1996 seulement.

L'objectif du traitement pharmacologique de l'obésité étant d'obtenir une perte de poids optimale, tout en minimisant les effets indésirables du traitement, l'association de deux anorexigènes ayant des mécanismes d'action différents et des effets secondaires opposés paraît rationnelle. Avec la combinaison des deux médicaments, il est possible d'utiliser des doses plus faibles de chaque anorexigène, diminuant ainsi les effets secondaires tout en maintenant les effets bénéfiques du traitement.

Cependant, bien que la fenfluramine et la phentermine soient toutes les deux approuvées pour utilisation individuelle dans le traitement à court terme de l'obésité, l'association phen/fen n'a jamais été autorisée officiellement même pour utilisation à court terme. Elle a pourtant été très fréquemment prescrite à long terme depuis quelques années.

Ainsi, l'absence de l'isomère lévo dans la dexfenfluramine, devait en faire un anorexigène efficace dépourvu des effets secondaires de la fenfluramine. De la même façon, l'utilisation de faibles doses de deux anorexigènes différents devait

minimiser les effets secondaires du phen-fen. Malheureusement, la réalité s'est avérée bien différente. Non seulement, le Redux® et le phen-fen ont été à l'origine de plusieurs cas d'HPP mais, une étude publiée en juillet 1997 par la Clinique Mayo mettait en évidence des valvulopathies chez des patients ayant utilisé la fenfluramine ou la dexfenfluramine seules ou en association avec la phentermine. La plupart des cas rapportés impliquaient la valve mitrale et/ou aortique. En septembre, les fabricants de la fenfluramine et de la dexfenfluramine acceptaient d'interrompre la vente de ces médicaments suite à l'observation d'un taux d'incidence élevé de valvulopathies liées à l'usage de ces anorexigènes. On estimait alors qu'environ 30% des patients évalués prenant ces médicaments avaient un échocardiogramme anormal même s'ils étaient asymptomatiques. D'autres études devraient permettre d'évaluer le risque réel de ces médicaments.

Mais l'aventure des anorexigènes ne se termine pas avec le retrait du marché de la fenfluramine et de la dexfenfluramine. Profitant de la publicité engendrée par la controverse concernant ces médicaments, certaines compagnies de produits naturels ont immédiatement proposé aux personnes obèses, une solution de

rechange, leur donnant à nouveau l'espoir de perdre du poids facilement mais, cette fois à l'aide de produits "naturels" et donc "sans danger". Ces produits vendus sous le nom de Phen-fen naturel, Reduxa® et autres appellations évoquant la fenfluramine et la dexfenfluramine ne sont pourtant pas inoffensifs et leur efficacité n'a pas été démontrée.

En novembre dernier, la FDA émettait un avis concernant ces produits, dans lequel, elle mettait en garde les utilisateurs contre les risques pour la santé de l'éphédrine, ingrédient principal de la plupart des préparations de Phen-fen naturel. En effet, l'éphédrine est associée à de l'hypertension, des arythmies cardiaques, de l'insomnie, de la nervosité, des tremblements, des céphalées, des convulsions, des infarctus, des ACV et même certains cas de décès.

Dans le même avis, la FDA reconnaissait ne pas avoir reçu de rapports concernant les effets secondaires du St.John's Wort ou du 5-hydroxy-tryptophan, autres substances que l'on trouve dans les préparations anorexigènes. Cependant, elle avisait les consommateurs du fait que ces produits ont été peu étudiés et que la tryptophane a été

bannie en 1980 après avoir été associée à des problèmes hématologiques fatals.

Pendant ce temps, la FDA aurait, par ailleurs, approuvé un nouveau médicament contre l'obésité. L'orlistat agirait au niveau de l'intestin, réduisant l'apport calorique en bloquant la capacité de l'organisme à absorber les graisses. Mais, on sait déjà que l'orlistat a ses effets indésirables dont la possibilité d'incontinence fécale, de selles liquides et huileuses, de malabsorption des vitamines liposolubles, etc.

L'histoire se répétera-t-elle? Les obèses, qui attendent encore un médicament miracle, seront-ils à nouveau déçus? La solution aux problèmes d'obésité repose sur l'éducation et il serait sans doute plus efficace de prévenir l'obésité en inculquant à tous, des habitudes alimentaires saines et le goût de l'exercice physique dès le plus jeune âge plutôt que d'attendre la découverte d'une hypothétique pilule qui redonnera aux personnes obèses la taille d'un "top model" et ce, sans le moindre effort.

Lyse Lefebvre
Pharmacienne
Centre de toxicologie du Québec

CAS CLINIQUE

INTOXICATIONS ATROPINIQUES D'ORIGINE VÉGÉTALE AU QUÉBEC

INTRODUCTION

Selon les dires d'ethnopharmacologues et d'ethnobotanistes, depuis la nuit des temps, l'être humain a cherché à établir des liens avec l'au-delà, les forces de la nature ou les dieux. Des rites culturels à caractère religieux, souvent pratiqués en groupe ou en tribu tels que celui du peyotl pratiqué par des Amérindiens des États-Unis (ingestion de boutons séchés de peyotl contenant de la mescaline) ou encore, celui du dieu Soma (consommation de champignons du type amanite tue-mouches lors de certaines cérémonies religieuses aux Indes) ont pu être préservés jusqu'à nos jours. Les effets de substances naturelles hallucinogènes ont été utilisés partout dans le monde, comme médiateurs sacrés entre l'homme et les dieux. L'utilisation des plantes hallucinogènes varie d'une culture à l'autre. Elles peuvent être utilisées lors des rites initiatiques, divinatoires, d'exorcisme et d'ensorcellement, pour entrer en transe, donner l'impression que l'âme se sépare du corps ou celle de faire l'expérience de la mort. Ces effets psychédéliques sont à l'origine de l'appellation divine de certaines plantes à usage restreint et sacré. Les recettes et doses requises se transmettaient de génération en génération, avec plus ou moins d'exactitude.

À l'aube du 21^e siècle, à l'ère de l'information, des gourous électroniques transmettent ces "recettes" via "Internet" à des non-initiés en quête de sensations fortes. L'identification de la plante ne se fait plus dans la jungle ou le désert mais via l'écran d'ordinateur à l'école. Les spécimens ne sont pas cueillis au gré des saisons mais peuvent être commandés par téléphone et livrés par courrier spécial ou encore produits localement par culture hydroponique sous des lam-

pes au mercure. Sans conscience tribale (où la nécessité de protéger ses pairs pouvait prévaloir), ni crainte de poursuite légale, n'importe qui peut maintenant diffuser ses propres concoctions pour voyager vers un monde meilleur.

Ce phénomène existe aussi au Québec. En septembre et octobre 1997, le Centre Anti-Poison du Québec (CAPQ) recevait en un court laps de temps, huit appels similaires impliquant l'ingestion volontaire par des adolescents et jeunes adultes, d'un type de plante ayant causé des intoxications symptomatiques sérieuses. Ceci représente deux fois plus d'appels qu'en 1995 et 1996, alors que respectivement 3 et 4 cas avaient été rapportés en septembre et octobre, mois de fructification de la plante impliquée. Pourriez-vous identifier, par l'histoire qui suit, ce végétal qui croît au Québec?

CAS CLINIQUE

Des parents amènent à l'urgence leur adolescent de 15 ans, vers 20 heures un samedi soir d'automne. Leur fils, habituellement en bonne santé et ne prenant aucun médicament, est, ce soir-là, incohérent et agité. Ses pupilles sont symétriques à 7 mm et ne montrent pas de réflexe d'accommodation. Sa température rectale est de 39°C, le pouls est à 150/min et la tension artérielle à 160/110 mmHg. La saturation transcutanée est à 99%. Ses téguments sont hyperémisés, particulièrement le visage et le cou. La bouche est sèche et les bruits intestinaux sont très diminués. À l'histoire, il semble que lui et trois de ses amis aient volontairement ingéré, dans un but récréatif, des "graines magiques".

Cette première expérience a eu lieu environ deux heures plus tôt.

Évolution

Le patient refuse toute collaboration. Il n'est pas orienté dans le temps ni l'espace. Il semble halluciné. Le médecin de l'urgence communique avec le CAPQ pour une consultation toxicologique. Vu la difficulté d'approcher le patient ou de lui faire garder un masque d'oxygène, le médecin demande si l'observation sans intervention est acceptable, c'est-à-dire peut-on le laisser "cuver" ses graines (produit naturel) sans traitement particulier jusqu'à ce que les effets s'estompent?

Après discussion avec le toxicologue de garde, le médecin de l'urgence décide de transférer l'adolescent avec escorte médicale dans un autre centre hospitalier situé à une trentaine de kilomètres où l'on apprend qu'un autre patient vient d'être hospitalisé dans des circonstances similaires. De plus, le médecin du premier hôpital juge opportun de notifier le service de police local afin d'essayer de retrouver les autres amis du patient transféré qui sont possiblement aussi en difficulté.

Les deux jeunes amateurs, après un séjour aux soins intensifs, reçoivent leur congé au 3^e jour et, heureusement, ne garderont pas de séquelles de l'intoxication. Ils expliquent avoir avalé chacun une cuillerée à thé des "petites graines plates" en fin d'après-midi le samedi. Ils ne prévoyaient pas que la conséquence de ce geste serait un voyage à 30 km de leur domicile avec séjour dispendieux aux soins intensifs... voyage dont ils n'ont d'ailleurs conservé aucun souvenir.

Étiologie présumée

L'histoire est très évocatrice de la prise (probablement orale) de graines de *Datura stramonium* (Linné, de la même famille que la pomme de terre, les solanacées) connue pour donner un toxidrome atropinique, i.e. anticholinergique typique (tableau 1).

Dans le cas présenté ci-dessus, aucune partie de plante n'a pu être récupérée pour identification formelle, mais le fruit sec fut décrit par les utilisateurs ou leur famille. Il s'agissait d'un genre de marron miniature de 1 pouce de diamètre, séché, léger et couvert de gros piquants (d'où le nom anglais de "Thornapple") non sans rappeler un litchi ou une cocotte verte (figure 1).

L'intérieur du fruit contient jusqu'à 500 graines foncées, plates, réniformes de 2-3 mm. La base du fruit, qui remplace, en fin d'été et à l'automne, la fleur blanche en trompette, arbore une jupe-collerette circulaire la séparant de la tige. Cette plante, importée d'Asie, préfère les terrains vagues au sol riche et humide et bien que non-vivace, elle réapparaît à chaque été par la germination des graines restées dans le sol pendant l'hiver (annuelle). La tige principale est recouverte d'un dense réseau duveteux filamenteux. Toutes les parties du *Datura stramonium* sont toxiques et la plante dégage une forte odeur âcre repoussante qui rappelle celle d'un plant de tabac (d'où l'appellation anglaise de "Stinkweed").

Les composés anticholinergiques sont en concentrations supérieures dans les graines. La simple manutention d'un plant de *Datura* peut s'accompagner de mydriase, particulièrement si la personne se touche l'oeil.

Ce phénomène réversible se produit à l'occasion chez les jardiniers ou les fermiers.

La pharmaco-toxicologie du *Datura stramonium* et d'autres espèces du genre *Datura* s'explique par le contenu en alcaloïdes, dérivés du tropane, aux propriétés anticholinergiques du genre bella-

Expression anglaise	Expression française	Signe clinique
Mad as a hatter	Fou comme un chapelier ¹	Délire/agitation
Red as a beet	Rouge comme une betterave	Flushing cutané
Dry as a bone	Sec comme un os	Muqueuses sèches
Hot as a hare	Chaud comme un lapin	Hyperthermie
Blind as a bat	Aveugle comme une chauve-souris	Vision brouillée

¹Les chapeliers d'antan, qui utilisaient du vif-argent pour la confection de chapeaux soyeux, ne souffraient pas d'un syndrome anticholinergique mais étaient intoxiqués aux vapeurs de mercure. Ceci occasionnait chez eux une encéphalopathie ("folie") mercurielle, d'où l'expression "fou comme un chapelier".

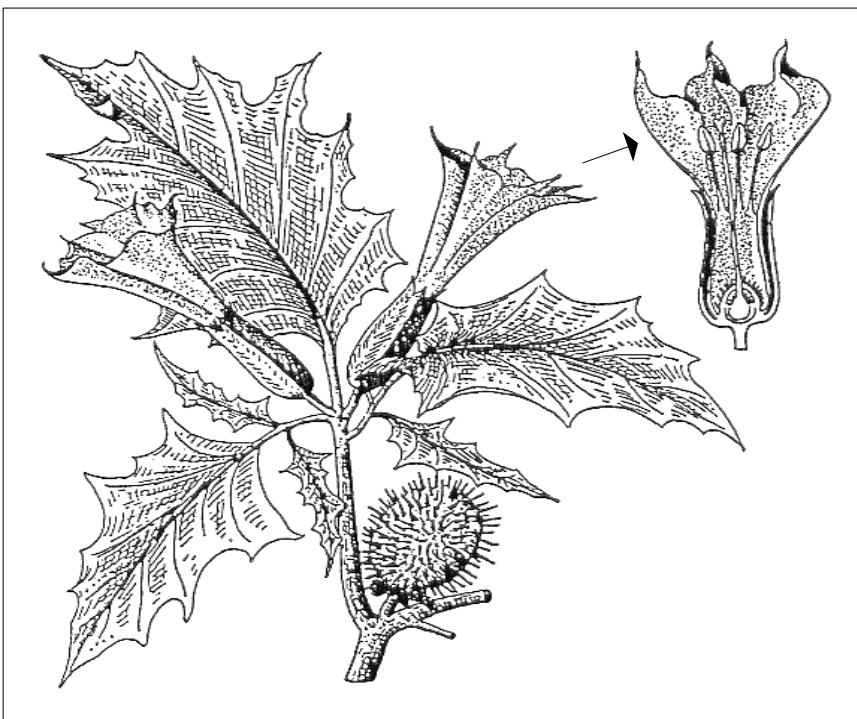


Figure 1 : *Datura stramonium* : plante, fleur et capsule (fruit)

Note: La plante mesure de 0,3 à 2 m de haut. Les feuilles de certains spécimens peuvent être beaucoup moins lobées que sur la figure (Tirée de la Flore laurentienne, Frère Marie-Victorin, 1964, p. 462)

done que l'on retrouve dans toutes les parties de la plante y compris la sève : 1) hyoscine (l-scopolamine), 2) l-hyoscyamine (datourine) et 3) dl-hyoscyamine (atropine).

La teneur en principes actifs varie d'une plante à l'autre et même entre les différentes parties d'une même plante. C'est

ainsi qu'elle apparaît dans moult pharmacopées herboristes européennes et chinoises où elle est utilisée entre autres dans le traitement de l'asthme.

De plus, en Amérique du Nord, le *Datura stramonium* s'est inscrit dans l'histoire au moins à deux reprises. Ainsi, les Algonquins en utilisaient les racines dans la

confection d'un breuvage-thé hallucinogène initiatique, le "wysocan" qu'ils administraient aux jeunes hommes. On raconte que ce breuvage leur faisait perdre la mémoire de leur enfance et leur permettait d'entrer dans la vie adulte. Aussi, en 1666, près de la ville de Jamestown en Virginie, des soldats furent intoxiqués en masse après avoir consommé plusieurs plants de *Datura stramonium* en guise de repas. Cet événement est à l'origine du nom "Jimsonweed" utilisé pour désigner le *Datura* et qui vient de la contraction de "Jamestown" et "weed". Pour les contrôler, on les emprisonna et ils ne furent libérés qu'après onze jours. Les noms communs, modes d'abus, complications et séquelles possibles de l'intoxication au *Datura* sont énumérés au tableau 2.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic se fait par l'histoire, l'examen du patient (toxidrome classique) et parfois, par identification de restes non ingérés de la plante. Il ne faut pas toujours se fier à l'identification établie par un néophyte (patient ou proche) car, comme pour les champignons, les erreurs sont fréquentes. On suppose que le dépistage toxicologique de routine sera négatif. À l'heure actuelle, le laboratoire du Centre de toxicologie du Québec ne peut détecter ce genre d'intoxication.

Le diagnostic différentiel toxicologique (coma agité) comprend la prise de cocaïne ou d'amphétamines (présence de sudation et bruits intestinaux) ou de phencyclidine (nystagmus parfois présent). Avec le LSD, la mydriase est réactive et le tableau moins floride. Dans l'intoxication myco-atropinique à l'amanite tue-mouches (contenant des isoxasoles et de la muscarine), les symptômes sont rarement purement anticholinergiques.

TRAITEMENT

C'est avant tout un traitement de support. Il faut porter une attention particulière au maintien des fonctions vitales. Il faut assurer, en plus de la respiration, un apport liquidien adéquat par voie intraveineuse, mesurer les ingesta et

Tableau 2 : Intoxication au *Datura stramonium*

Noms communs	Herbe à fou, Jimsonweed, Locoweed, Pomme du diable, Pomme du Pérou, Stinkweed, Thornapple, Trompette des anges
Modes d'abus	Mâchée, avalée, fumée
Complications possibles	Hallucinations visuelles et auditives (rarement tactiles), rétention urinaire, confusion, coma (agité ou léthargique), convulsions, rhabdomyolyse, mort
Séquelles possibles	Amnésie, mydriase bilatérale prolongée, diplopie

excréta, surveiller la fonction rénale, traiter l'hyperthermie (hydratation i.v., vaporisation corporelle pour évaporation externe). Un monitoring cardiaque ainsi que la saturo-métrie digitale en continu sont nécessaires. La rétention urinaire (effet anticholinergique) mérite une sonde vésicale. La prévention de complications rénales par rhabdomyolyse est aussi primordiale. En cas d'excès de rigidité musculaire, d'agitation ou de convulsions, utiliser des benzodiazépines (diazépam, chlordiazépo-xide) plutôt que des phénothiazines. Si on doit intuber, les agents dépolarisants (succinylcholine) sont déconseillés. L'observation dans une unité de soins intensifs est suggérée puisqu'on ne peut, à priori, présumer de l'innocuité ou de la sévérité de l'intoxication (reliées à la quantité puis à la puissance des graines ainsi qu'à la réaction du sujet) qui peut entraîner le décès en quelques heures comme cela est arrivé à deux jeunes au Texas, en 1994. Après prise de contrôle et stabilisation du patient et lorsque le médecin s'est assuré que les voies respiratoires supérieures sont bien protégées, la décontamination avec une dose de charbon activé et sorbitol non répétée est suggérée.

ANTIDOTE

La physostigmine, agent cholinergique, est théoriquement l'antidote de choix pour l'intoxication pure au *Datura*. En pratique, son usage est peu répandu et il est rarement disponible. D'autre part, son usage est controversé et il ne devrait être administré qu'à faibles

doses dans les cas typiques les plus graves (délire violent incontrôlable, dépression respiratoire, hyperthermie, arythmies, convulsions rétives). Bien que la physostigmine puisse faciliter le traitement de certaines intoxications au *Datura*, la littérature médicale montre qu'elle n'est pas absolument nécessaire. Ainsi, dans une série de 14 cas survenus dans l'état de New York en 1994 et une autre série de 20 cas rapportés au Kentucky de 1985 à 1991, la physostigmine ne fut utilisée comme antidote pour aucun des cas qui ont cependant bien évolué. D'autre part, son usage contre le toxidrome anticholinergique dû aux antidépresseurs tricycliques est non recommandé à cause de cas de décès par arrêt cardiaque survenus après son administration à des patients ayant des blocs de conduction.

DISCUSSION

Rappelons que l'intoxication au *Datura stramonium* peut survenir en dehors des mois de septembre et octobre si les graines sont conservées pour usage ultérieur, ce qui nous inquiète davantage.

De plus, la coingestion d'éthanol avec le *Datura* aurait un effet synergique marqué, effet du genre "Mickey Finn-knock-out drops". Cet effet est souvent observé quand l'hydrate de chloral, le Rohypnol® (flunitrazépam) ou le gamma-hydroxybutyrate (GHB) sont retrouvés dans les consommations alcoolisées adultérées dans le but de provoquer une amnésie pour ensuite

voler ou violer la victime. Cet usage à des fins criminelles du *Datura* avec ou sans alcool était déjà connu dans l'Antiquité.

Tel que le suggère l'auteur Micke, il est important d'éduquer les jeunes à être critiques de l'information retrouvée sur Internet et de les habituer à jauger à leur juste valeur, les différentes sources d'informations qu'ils y trouvent.

CONCLUSION

À la lumière de ce qui précède, soyons attentif au cours des prochains mois aux intoxications possibles par le *Datura stramonium*. Internet, l'attrait pour les produits dits naturels et l'engouement pour les médecines alternatives ou douces pourraient mettre le fruit piquant du *Datura* sur la sellette.

BIBLIOGRAPHIE

Livres

Budavari S (ed). The Merck Index. Merck Co. 11th Ed. Merck & Co, inc., Rahway, NJ, 1989.

Ellenhorn MJ, Barceloux DG (eds). "Natural Toxins, Part V" in Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.

Frère Marie-Victorin. Flore laurentienne, 2e ed. Les presses de l'Université de Montréal, 1964.

Goldfrank LR (ed). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5 th ed. Appleton and Lange. Norwalk, CT. 1994.

Schmutz EM, Breazeale Hamilton LB. Plants that poison. First edition. Northland Ed. Flagstaff, AZ, 1989.

Schultes RE, Hofmann A. Plants of the Gods; origins of hallucinogenic use. Alfred van Der Marck, editor. New York, 1979.

Snyder SH, Lader MH (eds). Flowering plants; magic in bloom. The encyclopedia of psychoactive drugs. Burke, NY, 1986.

Stevens SD, Klarner A. Deadly doses. Writer's Digest Books. Cincinnati, OH. 1990.

Tani SA. "Anticholinergics" in Poisoning and drug overdose. Olson KR (ed). Appleton and Lange, Norwalk, CT, 1994, pp 75-76.

Thompson CJS. Poisons and Poisons. Barnes and Noble. New York, 1993.

Articles

Anonyme. Jimson weed poisoning - TX, NY, CA, 1994. MMWR 1995;44:41-44.

Chan TY. Anticholinergic poisoning due to chinese herbal medicines [Datura metel yangjinhua]. Vet Hum Tox 1995; 37:156-157.

Coremans P *et al.* Anticholinergic intoxication with commercially available thorn apple tea. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32:589-592.

Internet : documents variés retrouvés sur le web avec les termes "Datura stramonium" et "Jimsonweed".

Micke MM. The case of hallucinogenic plants and the Internet. J School Hlth 1996; 66:277-280.

Pereira CAL, Nishioka SA. Poisoning by the use of Datura leaves in a homemade toothpaste. Clin Tox 1994;32:329-331.

Roblot F *et al.* Datura Stramonium poisoning: the diagnosis is clinical, treatment is symptomatic. Rev Med Interne 1995; 16:187-190.

Rodgers GC, Von Kanel RL. Conservative treatment of jimsonweed ingestion. Vet Hum Tox 1993;35:32-33.

Shenoy R. Pitfalls in the treatment of jimsonweed intoxication. Am J Psychiatry. 1994;151:1396-1397.

Pierre Étienne Senécal, MD, FRCP (C), DABMT

Directeur, Toxicologie médicale
L'Hôpital de Montréal pour enfants
Consultant,
Centre Anti-Poison du Québec

REVUE DE LITTÉRATURE

NORTH AMERICAN CONGRESS OF CLINICAL TOXICOLOGY : ANNUAL MEETING, 1997, ST-LOUIS, MISSOURI, USA

Le "North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT)" se tenait à St-Louis au Missouri, du 13 au 16 septembre 1997. On y a présenté plus de deux cents résumés d'étude ainsi que de nombreuses conférences. La toxicité de divers médicaments a été longuement discutée, cependant les médecines alternatives et les produits naturels occupaient cette année une place de choix. De plus, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) étant de plus en plus prescrits, le syndrome sérotoninergique a fait l'objet de quelques présentations intéressantes. Finalement, le traitement des intoxications par les bloqueurs du canal calcique a retenu notre attention.

Serotonin Syndrome. Kirk C Mills, md, Department of Emergency Medicine & Medical Toxicology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan

Le syndrome sérotoninergique (SS) est une complication importante de la thérapie psychopharmacologique. Il se caractérise par des modifications sur les plans cognitif, comportemental, neuromusculaire, ainsi qu'au niveau du système nerveux autonome. Environ 15 décès ont été attribués au SS. Ce syndrome est causé par des médicaments qui ont pour effet d'augmenter la neurotransmission de la sérotonine au niveau du système nerveux central. La plupart des SS se produisent lors de la combinaison de médicaments sérotoninergiques (87% des cas surviennent à des doses thérapeutiques) comme les IMAO, les ISRS, le lithium, les antidépresseurs tricycliques, la mépéridine, le dextrométhor-

phan, les amphétamines, la cocaïne, etc.

Comme les symptômes que présente le client sont peu spécifiques, le SS est difficile à diagnostiquer pour le clinicien. Cependant, la rigidité des membres inférieurs est, selon le docteur Mills, un signe fortement suggestif d'un SS sévère. D'autres symptômes, tels les convulsions, l'hyperthermie, la diaphorèse, le myoclonus, l'hyperreflexie et l'hypotension ont été observés lors de SS sévères. On ne peut confirmer le diagnostic de SS par des analyses de laboratoire puisque les dosages de médicaments s'avèrent normaux dans 90% des cas. Dans ce contexte, il devient important d'éliminer les autres causes de problème.

Le traitement du SS est généralement un traitement de support et les symptômes se résorbent habituellement en 24 heures. Le traitement pharmacologique du SS est controversé. La cyproheptadine semble, cependant, être le médicament le plus souvent bénéfique pour l'humain. D'autres médicaments tels la chlorpromazine, le propranolol, le méthysergide, la nitroglycérine et les benzodiazépines pourraient être d'une certaine utilité.

The top ten of toxic herbs, Aaron Cynthia, md, FACMT, Toxicology Division, Department of Emergency Medicine, University of Massachusetts Medical Center

Les auteurs nous présentent ici les plantes médicinales les plus souvent impliquées lors d'intoxications aiguës ou

chroniques. Vous les retrouverez dans le tableau de la page suivante.

En effet, la popularité grandissante des pratiques alternatives en santé fait qu'on ne peut plus, en tant que professionnels de la santé, ignorer ou sous-estimer l'utilisation de produits d'origine naturelle. Ce qu'on doit retenir de l'utilisation des médicaments chinois et des produits naturels, c'est qu'on ne sait pas vraiment ce qu'on consomme ni la dose réelle ingérée. En effet, l'importation et l'étiquetage de ces produits ne sont pas réglementés. Au Canada, certains de ces produits sont considérés comme des suppléments alimentaires. Plusieurs erreurs ou adultérations peuvent survenir au niveau de l'identification des plantes, de la concentration de l'ingrédient actif, des contaminants (e.g. métaux lourds) et de la préparation du produit (concoction, infusion, poudre, onguent, etc.). La prescription, les indications et le mode d'administration peuvent aussi varier d'un praticien à l'autre.

Il est important de souligner que, selon une étude réalisée aux États Unis, par Eisenberg *et al.*, en 1993, 72% des clients qui consomment des médicaments non conventionnels, n'en informent pas leur médecin. La vigilance est donc de rigueur. Cette présentation portait sur les plantes médicinales les plus souvent impliquées dans des intoxications aiguës ou chroniques.

Anne Letarte, B.Sc., CSPI
Chef d'unité
Centre Anti-Poison du Québec

Bulletin d'Information Toxicologique

<i>Aconitum</i> (aconite)		
Propriétés médicinales	Stimulant, augmente la transpiration et l'élimination de l'urine. Aussi utilisée pour procurer un "high psychologique" ou pour traiter la douleur (névralgie, odontalgie, sciatralgie) et le cancer.	
Effets toxiques	Système digestif	Vomissements violents, diarrhée (début des symptômes: 10-20 minutes post-ingestion)
	Cardiotoxicité	Troubles de conduction (bloc, bradycardie), troubles du rythme (tachyarythmies, torsades de pointe)
	Neurotoxicité	Picotement/brûlement des extrémités, douleur intense, faiblesse des muscles squelettiques, confusion, fasciculations, convulsions, etc.
<i>Podophyllum peltatum</i> (podophylle d'Amérique)		
Propriétés médicinales	Émétique, purgatif, traitement du cancer	
Usage médical actuel	Traitement des condylomes et chimiothérapie	
Effets toxiques	Système gastro-intestinal	Nausées, vomissements, diarrhée, crampes débutant 4-8 h post-ingestion ou 12-24 h post-exposition cutanée. Altération de la fonction hépatique
	Autres	Leucocytose, cardiotoxicité, altération de l'état de conscience, acidose lactique, neuropathie périphérique progressive symétrique, insuffisance rénale. <i>N.B. Le fruit mûr est comestible</i>
<i>Colchicum</i> (colchicine)		
Propriétés médicinales	Cathartique, émétique, diurétique, sédatif, traitement de la goutte, du rhumatisme et de la leucémie	
Usage médical actuel	Traitement de la goutte et du rhumatisme	
Effets toxiques	Phase 1	0-24 heures: symptômes gastro-intestinaux, hypovolémie, déséquilibre électrolytique, leucocytose, collapsus intravasculaire disséminé (CIVD)
	Phase 2	Première semaine: insuffisances organiques multiples, aplasie de la moelle osseuse, insuffisance hépatique, CIVD, confusion, convulsions, diathèse hémorragique, syndrome de détresse respiratoire aiguë
	Phase 3	7 jours et plus: alopecie, myopathie, neuropathie périphérique, retour de la fonction médullaire
<i>Lobelia</i> (lobélie)		
Propriétés médicinales	Traitement de l'asthme, de la syphilis, de la dysenterie, de la gueule de bois; émétique; antidote physiologique de la morphine, de l'hydrate de chloral et du monoxyde de carbone; substitut de la nicotine et de la marijuana. La lobélie possède de 1/5 à 1/20 de la puissance de la nicotine	
Effets toxiques	Vomissements, hématurie, diaphorèse, salivation, hyperthermie, hypertension, tachycardie, hyperpnée progressant vers une insuffisance respiratoire, stimulation, céphalée, étourdissements, tremblements, convulsions, coma	
<i>Nicotiana</i> (grand tabac, petit tabac)		
Propriétés médicinales	Insecticide (pédiculicide), euphorisant, traitement des blessures, narcotique, sédatif, émétique.	
Effets toxiques	Vomissements, hématurie, diaphorèse, salivation, hyperthermie, hypertension, tachycardie, hyperpnée progressant vers une insuffisance respiratoire, stimulation, céphalée, étourdissements, tremblements, convulsions, coma	
<i>Datura</i> (datura), <i>Atropa</i> (belladone), <i>Hyoscyamus niger</i> (tabac du diable) Anticholinergiques		
Propriétés médicinales	Analgésique, anesthésique, bronchodilatateur, sédatif, aphrodisiaque, amnésique, euphorisant, antispasmodique et pour les cataractes	
Effets toxiques	Effets anticholinergiques: euphorie, hallucinations, mydriase, tachycardie, peau rouge, sèche et chaude, sécheresse des muqueuses, diminution du péristaltisme, rétention urinaire, convulsions	
<i>Digitalis purpurea</i> (digitale), <i>Oleander</i> (laurier-rose), <i>Convallaria majalis</i> (muguet) Glycosides cardiaques		
Propriétés médicinales	Diurétique, insecticide, traitement de l'asthme, de l'épilepsie, de l'hydropisie et de la scrofule	
Effets toxiques	Nausées, vomissements, confusion, hallucinations, convulsions, troubles de conduction cardiaque, arythmies, hypotension, hyperkaliémie	
<i>Ricinus communis</i> (ricin)		
Propriétés médicinales	Purgatif, émétique, antitumeur, coagulant sanguin, inducteur du travail	
Effets toxiques	Phase aiguë (6 heures): brûlures gastriques et des muqueuses, hémorragie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, réponse allergique (pulmonaire).	
	Phase tardive (2-5 jours): effets cytotoxiques	

TRAITEMENT DES BLOQUEURS DES CANAUX CALCIFIQUES

Les effets des bloqueurs des canaux calciques varient selon la substance impliquée. Ainsi, les composés dihydropyridines et non-dihydropyridines sont à l'origine d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique. Les dérivés non-hydropyridines sont aussi responsables d'une diminution de la contractibilité cardiaque tandis que les hydroxydihydropyridines provoquent principalement des anomalies de la conduction cardiaque. Lorsqu'une dose importante a été ingérée, on observe la plupart du temps une combinaison de ces manifestations. Le traitement consiste habituellement à administrer des bolus liquidiens et du calcium avec au besoin l'infusion d'agents inotropes ou de glucagon pour corriger l'hypotension. Dans les cas où il y a bradycardie, l'administration d'atropine et de calcium et, au besoin, l'infusion d'isoproterenol est préconisée avec ou sans pacing cardiaque, selon la gravité des symptômes.

Hantsch C, Seger D, Meredith J (1997) Center for Clinical Toxicology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, Calcium Channel Antagonist Toxicity and Hypercalcemia. J Toxicol Clin Toxicol 35(5):495

Le calcium est utilisé dans le traitement des intoxications aux bloqueurs des canaux calciques bien que son efficacité ne soit pas prouvée. Souvent, seulement une ou deux doses sont données de peur de causer une hypercalcémie iatrogénique. Certains cliniciens croient que l'absence de réponse au calcium pourrait être causée par l'administration d'une dose insuffisante, limitée par la crainte de provoquer une hypercalcémie iatrogénique. Les auteurs rapportent le cas d'une patiente à qui on a administré 12 doses de 1 g de chlorure de calcium au cours d'une période de 1 h 45 afin de stabiliser sa fonction hémodynamique. Le calcium total après huit doses a atteint 4,07 mmol/L et la patiente n'a présenté aucune manifestation d'hypercalcémie à l'ECG. En deux heures, la tension

artérielle était stable et un rythme fonctionnel pouvait être maintenu sans stimulateur cardiaque. Un rythme sinusal s'est installé par la suite et la calcémie est revenue à la normale, sans incident dans les 4 jours suivant l'intoxication. Les auteurs estiment donc que l'administration de doses élevées de chlorure de calcium s'est avérée sécuritaire et efficace pour cette patiente et ils croient que la crainte de provoquer une hypercalcémie iatrogénique ne devrait pas empêcher l'administration de sels de calcium chez les patients intoxiqués aux bloqueurs du canal calcique. Cependant, en dépit de l'évolution favorable de cette patiente, il nous apparaît prématuré d'affirmer que ces patients ne présenteront pas de manifestations d'hypercalcémie sur la base d'un seul cas où la valeur du calcium ionisé n'a pas été mesurée.

Ross M, Sorenson M, Matunyas N (1997) Departments of Pediatrics and Pharmacology/Toxicology, University of Louisville and the Kentucky Regional Poison Center, Louisville (KY). Treatment of experimental diltiazem poisoning with continuous infusion of calcium chloride and glucagon. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(5): 535.

Par ailleurs, selon certaines études réalisées chez l'animal, le calcium à haute dose pourrait avoir un effet néfaste sur le pronostic. Ainsi, une étude a permis de comparer l'effet cardiovasculaire d'une infusion continue de glucagon ou de chlorure de calcium dans le traitement de l'intoxication au diltiazem (DTZ) chez le porc. Quatre groupes ont été étudiés:

- ◇ Calcium à faible dose : infusion de calcium suffisante pour maintenir la concentration de calcium ionisé entre 1.50 et 1.75 mmol/L
- ◇ Calcium à forte dose : infusion de calcium suffisante pour maintenir la concentration de calcium ionisé entre 2.0 et 2.5 mmol/L
- ◇ Glucagon : infusion de glucagon (bolus de 200 µg/kg en 5 minutes suivi de 3 µg/kg/min)

◇ Contrôle: administration de soluté salin

La fréquence cardiaque (FC), la tension artérielle (TA), l'index de résistance vasculaire systémique (IRVS), l'index cardiaque (IC) et l'index de contractilité (dP/dT/EDP) ont été monitorés pendant 2.5 heures après administration du DTZ. Le calcium à faible dose a augmenté la TA et l'IC mais n'a eu aucun effet sur les autres paramètres évalués. Le glucagon a augmenté l'IC, l'index de contractilité, la FC et la TA. L'administration de fortes doses de calcium a entraîné une amélioration transitoire de la TA et du débit cardiaque (DC) suivis par une augmentation marquée de la résistance vasculaire pulmonaire et une diminution de l'IC et de l'index de contractilité. Deux des animaux de ce groupe sont décédés pendant la période d'observation (2/4) alors qu'aucun décès n'a été observé dans les autres groupes.

Cette étude animale est intéressante puisque ses résultats contrastent avec le cas rapporté précédemment qui préconisait justement une hypercalcémie provoquée. Il apparaît donc justifié de n'administrer qu'une ou deux doses de calcium lors d'une intoxication aux bloqueurs calciques et de décider, par la suite, selon la valeur du calcium ionisé, si d'autres doses sont nécessaires.

Yvan T, Kerns W, Tomaszewski C, Ford M, Kline J (1997) Carolinas Medical Center, Charlotte, NC. Insulin and glucose : novel treatment for calcium antagonist-induced shock. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(5):562.

Finalement, une série de patients traités de façon innovatrice a été présentée. En effet, un groupe de Charlotte aux États-Unis a présenté 5 cas d'intoxication aux bloqueurs des canaux calciques traités avec de l'insuline et du glucose. L'utilisation d'insuline et de glucose est basée sur des évidences animales qui montrent que ce traitement renverse l'hypotension causée par l'intoxication aux bloqueurs des canaux calciques (Ann Emerg Med 1993; 22: 485, J Pharmacol Exp Ther

1993; 267: 744, et *Cardiov Res* 1997; 34: 289). Quelles sont ces évidences ? Dans des études chez un modèle de chiens anesthésiés intoxiqués au vérapamil, ce groupe a démontré que l'hyperinsulinémie associée à une euglycémie augmentait significativement la survie par rapport à une infusion d'épinéphrine, de chlorure de calcium ou de glucagon (*Ann Emerg Med* 1993; 22: 485, *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 744). Cette augmentation de la survie serait due au fait que le vérapamil provoque une modification du métabolisme cardiaque qui serait alors dépendant des hydrates de carbones alors qu'il dépend habituellement des acides gras; l'hyperinsulinémie associée à une euglycémie fournirait donc du substrat dans cette nouvelle situation métabolique. Une autre étude démontre que, dans ce même modèle, l'insuline et le glucose augmentent la fonction systolique et diastolique du cœur tout en accélérant l'oxydation lactique (*Cardiov Res* 1997; 34: 289).

En fonction de ces données animales, les auteurs ont administré un bolus (10-20 UI) d'insuline suivi d'une infusion d'insuline (0,2-1 UI/kg/h) avec l'administration d'un bolus de 25 g de glucose et d'une infusion pour maintenir le glucose supérieur à 5,6 mmol/L chez des patients avec un choc réfractaire causé par des intoxications mixtes impliquant le vérapamil (n=4) ou l'amlodipine avec d'autres médicaments ou de l'alcool (n=1). Tous les patients ont survécu et certains ont eu une amélioration spectaculaire des paramètres hémodynamiques moins de 45 minutes après l'administration de ce traitement. Les auteurs concluent en mentionnant qu'une étude avec cas-contrôles est nécessaire. Il semble que le traitement proposé par ce groupe soit prometteur. Il est cependant impossible à partir d'un résumé et d'une courte présentation de 10 minutes de savoir si un traitement usuel optimal a été donné chez les 5 patients. De plus, on ne sait pas si le

même résultat serait obtenu avec le diltiazem, un autre bloqueur des canaux calciques de la classe des non-dihydropyridines. De ce fait, il semble prématuré de l'utiliser à grande échelle. Par ailleurs, si ce traitement s'avérait efficace dans les situations de choc, réfractaire au traitement usuel, causé par l'intoxication aux bloqueurs calciques, d'autres études seraient nécessaires pour évaluer si l'hyperinsulinémie associée à une euglycémie pourrait être efficace plus précocement.

Benoit Bailey MD, M.Sc., FRCP(C)
Pédiatre, toxicologue,
Hôpital Ste-Justine
Consultant,
Centre Anti-Poison du Québec

Bulletin d'Information Toxicologique

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 du Centre de toxicologie du Québec et du Centre Anti-Poison du Québec.

RÉDACTRICE EN CHEF:
Lyse Lefebvre, pharmacienne, CTQ

RESPONSABLE:
Guy Sanfaçon, Ph.D.,CAPO

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES:
Denise Mercier, secrétaire, CTQ

ABONNEMENT:
23\$ (taxes incluses) par année pour 4 numéros

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

Bulletin d'information toxicologique
Centre de toxicologie du Québec
2705, boul. Laurier, Local 313
Sainte-Foy QC G1V 4G2
Tél.: (418) 654-2254 Fax : (418) 654-2148

ADRESSES ÉLECTRONIQUES:
CTQ: ctq@cspq.qc.ca
CAPO: capq@chul.ulaval.ca

DÉPÔT LÉGAL: 1er trimestre 1998
Bibliothèque nationale du Canada
Bibliothèque nationale du Québec
ISSN 0829-5557

IMPRIMEUR: Les Impressions 03 Inc.