

Toxicologie  
clinique



# Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 3, juillet 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

## Bulletin d'information toxicologique

---

### 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](mailto: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

REVUE PRATIQUE SUR LES ANTIDOTES EN TOXICOLOGIE D'URGENCE .....	2
INTOXICATION AIGUË AUX BORATES .....	4
EXPOSITION CHRONIQUE AU NAPHTALÈNE.....	9
REVUE DES PARTICULARITÉS DES INTOXICATIONS AIGUËS À LA QUÉTIAPINE .....	17
RETOMBÉES DES MISES À JOUR DE LA LISTE DES MÉDICAMENTS DANGEREUX DU NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH).....	32

## REVUE PRATIQUE SUR LES ANTIDOTES EN TOXICOLOGIE D'URGENCE

**Pierre-André Dubé, M. Sc.**

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

### Article d'intérêt

En février 2012, Marraffa et collab. ont publié un article de revue pratique sur les antidotes en toxicologie d'urgence dans l'American Journal of Health-System Pharmacy.<sup>(1)</sup> Cette revue aborde les antidotes dont l'utilisation implique probablement la plus grande participation des pharmaciens-cliniciens à l'urgence, c'est-à-dire :

- ◆ Antidotes lors d'intoxication aux alcools toxiques;
- ◆ Antidotes lors d'intoxication aux bloqueurs du canal calcique ou aux bêtabloqueurs;
- ◆ Antidotes lors d'intoxication au cyanure;
- ◆ Anticorps spécifiques de la digoxine;
- ◆ Flumazénil;
- ◆ Émulsion lipidique;
- ◆ N-acétylcystéine;
- ◆ Naloxone;
- ◆ Octréotide.

Certaines particularités au contexte québécois doivent cependant être considérées. Pour ce qui est des intoxications au cyanure, seule l'hydroxocobalamine est maintenant disponible au Canada.<sup>(2)</sup> Pour les anticorps spécifiques de la digoxine, la formulation contenant 38 mg/fiole a récemment été remplacée par 40 mg/fiole, comparativement aux États-Unis où les deux formulations sont encore disponibles.<sup>(3)</sup> Pour ce qui est de la non-disponibilité de l'éthanol en formulation intraveineuse aux États-Unis, cette situation ne s'applique pas au Canada, du moins pour l'instant.

Les professionnels de la santé sont invités à prendre connaissance de cet article de revue jugé d'intérêt par l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec.

### Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé

Institut national de santé publique du Québec

945, avenue Wolfe, 4<sup>e</sup> étage, Québec (Québec) G1V 5B3

Téléphone : 418 650-5115, poste 4645

Télécopieur : 418 654-2148

Courriel : [Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca](mailto:Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca)

### Références

- 1) Marraffa JM, Cohen V, Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. Am J Health Syst Pharm. 2012 Feb 1;69(3):199-212. Review. [PubMed PMID: 22261941](#).
- 2) Dubé PA. Le Cyanokit finalement commercialisé au Canada. Bulletin d'information toxicologique 2011-07-15. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/le-cyanokit-finalement-commercialise-au-canada.aspx>
- 3) Dubé PA. Fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine : le Canada passe du Digibind au DigiFab. Bulletin d'information toxicologique 2012-01-20. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/fragments-danticorps-specifiques-de-la-digoxine-le-canada-passe-au-digifab.aspx>.

## INTOXICATION AIGUË AUX BORATES

**Pierre-André Dubé, M. Sc.**

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

**Marie-Ève Bernier**

Infirmière, Centre antipoison du Québec

**Onil Samuel, B. Sc.**

Expert en pesticides, Institut national de santé publique du Québec

### Introduction

L'acide borique est commercialisé sous forme de poudre pure à 99 % comme pesticide domestique pour la lutte contre les blattes, les fourmis et les mouches.<sup>(1)</sup> Il est également utilisé pour réduire l'oxydation de surface dans l'industrie du bijou. En pharmacopée, l'acide borique sert de nos jours comme agent de conservation dans des collyres, des produits cosmétiques, des pommades et des crèmes topiques.<sup>(2)</sup> Il est également disponible en vente libre dans les pharmacies comme produit de santé naturel sous forme de poudre pure à 99,5 % pour une utilisation comme astringent et antiseptique topique afin de désinfecter et de soulager temporairement les coupures et les brûlures mineures.<sup>(3)</sup> Il a déjà été utilisé pour irrigation vésicale, rectale et vaginale; ainsi que pour le traitement de l'érythème fessier.<sup>(1)</sup> En alimentation, l'acide borique (Borax<sup>md</sup>) a déjà été utilisé comme agent de conservation, attendrisseur à viande et agent raffermissant. En juillet 2004, l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) a fait parvenir une lettre d'information destinée à l'industrie sur l'acide borique vendu comme aliment ou présenté comme tel.<sup>(4)</sup> L'ACIA y mentionne qu'elle prendra les mesures coercitives qui s'imposent s'il s'avérait que l'acide borique était importé, vendu ou utilisé comme ingrédient comestible. En effet, la consommation et la vente d'acide borique comme ingrédient alimentaire ne sont pas permises selon la Loi sur les aliments et drogues, étant donné les risques inacceptables pour la santé humaine.

L'objectif de cet article est de présenter trois cas de consultation effectués auprès du Centre antipoison du Québec (CAPQ) en mars 2012 à la suite d'une ingestion potentiellement toxique aux borates ou à l'acide borique, et de faire un bref rappel de la stratégie de prise en charge de ce type d'intoxication.

### Description de cas

#### Cas 1

La mère d'un jeune garçon de 7 ans contacte le CAPQ pour une consultation à 12 h 45. L'enfant aurait confectionné des balles rebondissantes avec du Borax<sup>md</sup>, offert en vente libre, après avoir trouvé une recette à cet effet sur Internet. Il aurait ingéré accidentellement 1,25 ml du mélange moins de 30 minutes avant l'appel et est actuellement asymptomatique. Le toxicologue de garde est consulté et suggère de garder le garçon en observation à la maison, étant donné

la quantité probablement non toxique. La mère est alors informée qu'elle doit rappeler le CAPQ si son garçon développe des symptômes. À la relance téléphonique par l'infirmière 2 heures postingestion, l'enfant est demeuré asymptomatique.

### Cas 2

Un médecin contacte le CAPQ à 4 h 37 pour un homme de 36 ans, bijoutier de profession, qui aurait avalé volontairement une quantité inconnue d'acide borique. Un contenant de 1 kg du produit a par ailleurs été retrouvé sur place. Il aurait dilué l'acide borique dans une bouteille d'eau de 750 ml. L'heure d'ingestion est inconnue. Selon les policiers sur place, le liquide était relativement épais. Une bonbonne de propane ouverte a aussi été retrouvée sur les lieux de l'incident, mais les pompiers n'ont pas détecté de monoxyde de carbone. Il aurait aussi ingéré 60 comprimés de quétiapine 50 mg. Pendant le transport ambulancier le patient ne répondait plus aux questions et avait les yeux révulsés. Le patient avait un teint verdâtre, mais sans cyanose. Celui-ci a eu une incontinence urinaire et bien qu'il fût somnolent, il demeurait cohérent. Il présentait une tachycardie à 109 bpm, une respiration à 20/min, et une tension artérielle à 120/81 mmHg. Un lavage gastrique a été effectué à l'urgence et la couleur du liquide était sans particularité. Le toxicologue de garde a été consulté et a conseillé de suivre les gaz sanguins et de doser la carboxyhémoglobine. En ce qui concerne l'acide borique, il suggère de vérifier si le patient a présenté des signes digestifs puisqu'il est peu probable qu'il y ait intoxication systémique sans signes digestifs préalables. Un suivi a été fait à 10 h 45, le patient était asymptomatique.

### Cas 3

Un père contacte le CAPQ à 9 h 34. Son fils de 2 ans s'est levé avant lui et aurait mis une quantité inconnue d'acide borique sur sa rôtie par erreur, pensant que c'était du sucre. L'événement s'est produit plus d'une heure avant l'appel, et il a complètement mangé sa rôtie. Le produit final a été identifié comme étant de l'acide borique pur à 99,5 % (NPN 00293385) qui avait été obtenu en vente libre dans une pharmacie. Puisque la quantité potentiellement ingérée est inconnue, l'enfant est dirigé vers le centre hospitalier le plus près. Le CAPQ recommande alors une observation de quelques heures pour évaluer l'état digestif et neurologique du patient, un bilan électrolytique, rénal et hépatique, ainsi qu'une surveillance des liquides gastrique et urinaire après le congé. Puisque le patient était à l'extérieur du Québec, les recommandations ont été transmises et le CAPQ s'est offert comme consultant. Malheureusement l'état final est inconnu.

## Discussion

L'intoxication aiguë à l'acide borique par voie orale est rarement fatale chez l'adulte étant donné la quantité importante à ingérer pour induire une toxicité systémique sévère (20 g). Les intoxications plus graves ont été rapportées avec des doses de 1 à 3 g chez le nouveau-né, et de 5 g chez l'enfant.<sup>(5)</sup> À titre comparatif, une cuillère à thé d'acide borique à 99 % contient 3 à 4 g de poudre. L'acide borique n'est pas hautement corrosif, mais il est irritant pour les muqueuses. On conseille généralement une consultation médicale lorsque la quantité totale ingérée (borates

et acide borique) est supérieure à 75 mg/kg, la quantité ingérée est inconnue, mais significative, l'ingestion est intentionnelle, ou encore lorsque le patient est symptomatique.<sup>(6)</sup>

Le diagnostic de l'intoxication sera basé principalement sur l'histoire de l'exposition et la présentation clinique. Le tableau 1 résume la présentation clinique selon la sévérité de l'intoxication aiguë résultant d'une ingestion d'acide borique.

**Tableau 1 – Présentation clinique selon la sévérité de l'intoxication<sup>(6)</sup>**

Intoxication légère	Intoxication modérée	Intoxication sévère
Irritation gastro-intestinale	Vomissements (bleu vert)	Gastroentérite hémorragique
Nausées	Diarrhée (bleu vert)	Hypotension
Léthargie	Douleur abdominale	Hypovolémie
Faiblesse	Hématémèse	Convulsions
Céphalées	Déshydratation	Coma
Irritabilité	Tremblements	Insuffisance rénale
	Éruption cutanée érythémateuse	Hypo ou hyperthermie
	Desquamation	Acidose métabolique
		Collapsus cardiovasculaire

Une éruption cutanée de type « homard bouilli » a été rapportée à plusieurs reprises suivant une ingestion d'acide borique.<sup>(7, 8)</sup> Celle-ci se manifeste peu de temps après l'ingestion comme une intense érythrodermie généralisée dans les 1 à 2 jours suivants l'exposition, suivie d'une desquamation extensive.

Pour ce qui est des analyses toxicologiques, les symptômes de toxicité se manifesteraient lorsque la concentration sérique est supérieure à 20 mg/l (330 µmol/l).<sup>(9)</sup>

Le traitement consiste en premier lieu à la stabilisation du patient et aux traitements des complications (coma, convulsions, hypotension, insuffisance rénale) selon les protocoles standards.<sup>(5)</sup>

Il n'y a aucun antidote spécifique. Bien que le charbon de bois activé ne semble pas bénéfique pour la décontamination, le lavage gastrique serait à considérer lors d'une ingestion de grande quantité moins de 60 minutes avant la présentation à l'urgence.<sup>(5)</sup> L'hémodialyse et l'hémofiltration continue ont été mentionnées comme thérapie lors d'intoxication sévère (p. ex., hypotension persistante, concentration sérique potentiellement toxique) à l'acide borique.<sup>(8, 10, 11)</sup> Il s'agit cependant de cas anecdotiques, et les critères d'utilisation d'une méthode d'épuration extrarénale dans ce contexte n'ont pas été étudiés spécifiquement. Litovitz et collab. (1988) suggèrent l'hémodialyse lorsque : insuffisance rénale oligurique; anomalies hydroélectrolytiques sévères résistantes à la thérapie conventionnelle; symptomatologie sévère; borate sérique supérieur à 200 mg/l (3400 µmol/l).<sup>(7)</sup> Actuellement, aucun laboratoire québécois, même le Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ, n'a développé de méthode analytique pour dépister ou pour doser les borates sérique et urinaire.

### Conclusion

En résumé, l'intoxication aiguë suivant l'ingestion d'acide borique est assez rare, malgré que cette substance soit facilement accessible sur le marché canadien. L'exposition à cette substance peut causer des symptômes gastro-intestinaux avec vomissements et diarrhée typiquement verdâtre, puis un érythème cutané et possiblement une hépatotoxicité et une néphrotoxicité. Une toxicité significative sans symptômes gastro-intestinaux préalables semble improbable. La conduite en cas de toxicité clinique n'est pas claire. La décontamination au charbon de bois activé ne semble pas bénéfique, et l'hémodialyse et l'hémofiltration sont évoquées sans critères bien définis. Par ailleurs, aucune analyse toxicologique n'est disponible au Québec pour guider les cliniciens. Les traitements de support usuels seront donc à prioriser, et il faudra possiblement considérer l'hémodialyse si l'intoxication est très sévère, et ce, après consultation du toxicologue et du néphrologue.

### Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé  
Institut national de santé publique du Québec  
945, avenue Wolfe, 4<sup>e</sup> étage, Québec (Québec) G1V 5B3  
Téléphone : 418 650-5115, poste 4645  
Télécopieur : 418 654-2148  
Courriel : [Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca](mailto:Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca)

### Références

- 1) Hamilton RA, Wolf BC. Accidental boric acid poisoning following the ingestion of household pesticide. *J Forensic Sci* 2007 May;52(3):706-8.
- 2) Boric Acid. Pharmaceutical Excipients 2010-10-01; [En ligne] [www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/EXP-TD-c19-mn0001.htm](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/EXP-TD-c19-mn0001.htm) (consulté le 2012-05-03).
- 3) Base de données des produits de santé naturels homologués. Santé Canada 2012-02-10. [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/start-debuter.do?lang=fra> (consulté le 2012-05-23).
- 4) Borax (acide borique) vendu comme aliment ou présenté comme tel. Lettre d'information destinée à l'industrie. Agence canadienne d'inspection des aliments 2004-07-14. [En ligne] <http://inspection.gc.ca/francais/fssa/invenq/inform/20040714f.shtml> (consulté le 2012-05-03).
- 5) Lai CL. Boric acid, borates, and boron. *Poisoning & drug overdose*. 6th ed. New York: McGraw-Hill/Lange; 2012. p. 146-7.
- 6) Borates. TOXINZ 2012-05-04. [En ligne] [www.toxinz.com/Spec/Print/2122123](http://www.toxinz.com/Spec/Print/2122123) (consulté le 2012-05-04).

- 7) Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF. Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *Am J Emerg Med* 1988 May;6(3):209-13.
- 8) Lung D, Clancy C. "Boiled lobster" rash of acute boric acid toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 May;47(5):432.
- 9) Wu AHB. *Tietz clinical guide to laboratory tests*. 4th ed. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier; 2006.
- 10) Corradi F, Brusasco C, Palermo S, Belvederi G. A case report of massive acute boric acid poisoning. *Eur J Emerg Med* 2010 Feb;17(1):48-51.
- 11) Naderi AS, Palmer BF. Successful treatment of a rare case of boric acid overdose with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006 Dec;48(6):e95-e97.

## EXPOSITION CHRONIQUE AU NAPHTALÈNE

**Pierre-André Dubé, M. Sc.**

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

**Pierre-Yves Tremblay, M. Sc.**

Pharmacologue, Institut national de santé publique du Québec

**Nathalie St-Onge, M.D.**

Omnipraticienne, Clinique médicale des Vents et Marées

**Albert J. Nantel, M.D.**

Toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

**Onil Samuel, B. Sc.**

Expert en pesticides, Institut national de santé publique du Québec

### Introduction

En mars 2012, Santé Canada a décidé d'imposer de nouvelles exigences d'étiquetage et d'emballage des boules à mites contenant du naphthalène, laissant aux fabricants jusqu'au 30 septembre 2013 pour s'y conformer.<sup>(1)</sup> Cette réévaluation a pour but de réduire la dose d'application maximale, d'ajouter des directives indiquant d'entreposer le produit dans un endroit sec hors de portée des enfants et des animaux, d'ajouter des directives indiquant d'ouvrir le produit dans un espace bien aéré et de refermer soigneusement le contenant après l'application, en plus de restreindre l'utilisation des boules à mites et de paillettes antimites à l'intérieur seulement, dans des contenants hermétiques. Santé Canada mentionne également dans son avis que l'utilisation des boules à mites et des paillettes antimites à l'extérieur des habitations n'a pas été homologuée au Canada, ce qui pourrait compromettre la santé humaine et animale, et que le consommateur devrait utiliser exclusivement les pesticides homologués.

Le principal ingrédient actif des boules à mites est le naphthalène, aussi connu sous le nom de naphthaline. Ce composé est très volatil à température ambiante et produit une odeur caractéristique détectable à des concentrations aussi faibles que 0,04 ppm. L'inhalation, l'ingestion et l'exposition cutanée sont les trois principales voies d'absorption reliées au naphthalène. Ce dernier gagne rapidement la circulation sanguine systémique, traverse la barrière placentaire et peut s'accumuler dans différents gras. Le potentiel toxique du naphthalène provient de sa métabolisation en métabolites actifs.

L'objectif de cet article est de présenter un cas d'exposition chronique au naphthalène, puis de réviser les propriétés de cette substance.

### Description d'un cas

Monsieur CM, un homme d'une cinquantaine d'années, non-fumeur depuis 36 ans, est traité depuis plusieurs années pour un problème d'hyperostose dorsale (maladie de Forestier ou

D.I.S.H.), une arthrite psoriasique, une hypertension artérielle et un psoriasis cutané. Bien avant que les diagnostics de maladies rhumatologiques ne soient posés, c'était un homme robuste qui travaillait comme réparateur de moteurs industriels. Il avait rencontré un hématologue qui avait expliqué sa propension à saigner facilement par une fragilité capillaire avec thrombocytopenie légère plutôt que par une maladie de Von Willebrand, puisque le facteur VIII de la coagulation était normal. Un peu plus tard, on remarquait une pancytopenie légère qui n'avait pas de conséquence sur le plan clinique. Lorsque les douleurs musculosquelettiques sont devenues sévères au point d'entraver un fonctionnement normal tant au travail qu'à la maison, et que les diagnostics énoncés plus haut ont été clairement établis, il y a eu tout un processus de mis en branle pour prouver que Monsieur CM était devenu invalide.

Il y a 3 ans, pour remercier leur médecin de famille, Monsieur CM et sa conjointe lui ont offert un magnifique panier rempli de bonnes choses à manger et à boire, le tout fait à la maison et très bien présenté. La famille du médecin était enchantée de ce magnifique cadeau, mais après avoir dégusté quelques bouchées, ils ont rapidement réalisé que tout goûtait et sentait la « boule à mites », même le contenu des conserves de fruits et de légumes. Avec regret, ils ont dû détruire tout ce que contenait le panier. À ce moment-là, ils avaient associé le problème aux tissus décoratifs utilisés, ou encore au panier lui-même.

Début décembre 2011, même scénario, sauf qu'en plus du panier, un incroyable pain de ménage chaud a été livré. Rapidement, la fameuse odeur a été détectée, mais la famille du médecin a quand même essayé de manger quelques aliments, entre autres de belles rôties avec les cretons maison le lendemain matin. Malheureusement, le goût du naphthalène dans ce pain croustillant était très prononcé, suivi d'éructions qui ont perduré pendant plusieurs heures. Encore une fois, il a fallu détruire toutes les denrées alimentaires.

Le 23 décembre 2011, le médecin décide d'effectuer une recherche sur UpToDate pour vérifier les effets nocifs du naphthalène, puis de contacter le Centre antipoison du Québec. Puisqu'il s'agissait d'une exposition chronique, ce dernier réfère donc le médecin au pharmacien de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), avec lequel la communication s'effectua seulement après la période des Fêtes. Le médecin lui fait part de ses inquiétudes concernant son patient et son épouse qui devaient être exposés à cette substance de façon chronique et importante. Après quelques démarches et discussions, le couple a admis qu'ils gardaient des boules à mites dans la réserve à bois située au sous-sol, pour éviter que de la vermine puisse s'y installer. Le garde-manger est situé sur le même plancher. Malgré qu'ils ne percevaient pas eux-mêmes la présence de cette odeur particulière, ils ont décidé d'emblée de retirer ce contaminant du sous-sol et ont accepté de se soumettre à des analyses toxicologiques pour vérifier la présence des métabolites du naphthalène dans leur urine. Plusieurs semaines plus tard, les prélèvements ont été effectués et envoyés au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ. Les résultats de ces dosages urinaires étaient encore élevés, même si les boules à mites avaient été retirées depuis plusieurs semaines déjà de leur environnement. Dans l'urine de Monsieur CM et de sa conjointe, on a retrouvé respectivement 170 µg/l et 240 µg/l de 1-naphtol, puis 34 µg/l et 64 µg/l de 2-naphtol. Ces résultats permettent de croire qu'il y avait encore présence de cette substance extrêmement volatile dans leur habitation, et que tous les matériaux du sous-sol devaient en être imprégnés. L'hypothèse qu'il y ait eu

accumulation dans les tissus adipeux des patients avec une redistribution vers la circulation sanguine avec le temps est aussi possible.

### Utilisation et propriétés physiques

Le naphthalène (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>) est un hydrocarbure aromatique bicyclique utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de nombreux composés organiques (anhydride phtalique, colorants, plastifiants, solvants, insecticides, agents de tannage, etc.). Il est aussi très utilisé comme répulsif pour les mites.<sup>(2)</sup> Il est de couleur blanche, possède une odeur caractéristique de goudron et prend la forme de cristaux, de poudre, d'aiguilles ou d'écaillés.<sup>(3)</sup> À température ambiante, le naphthalène se sublime et émet des vapeurs facilement perceptibles par l'odorat humain à partir de 0,04 ppm.<sup>(2)</sup>

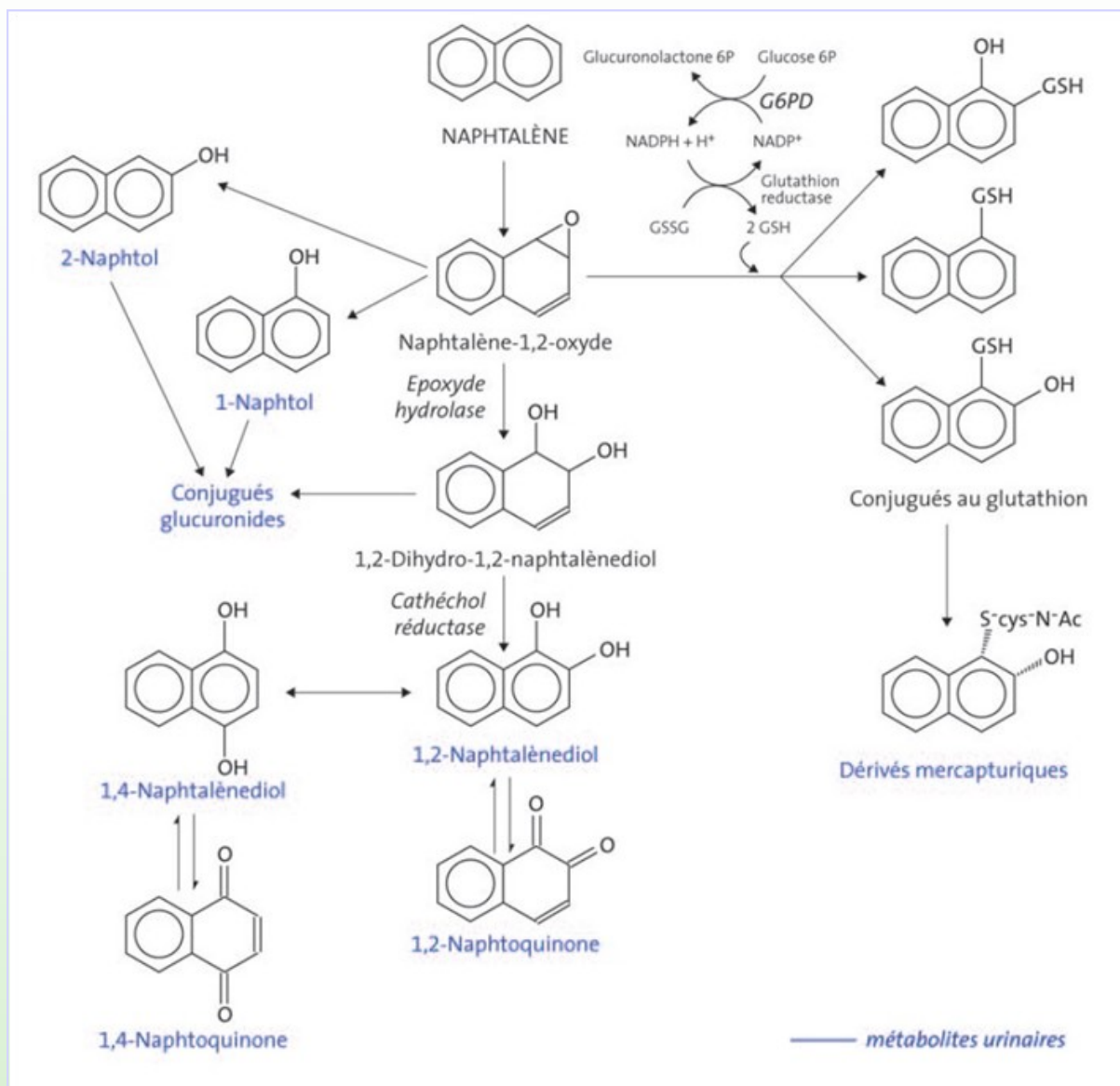
### Toxicocinétique

Chez l'humain, l'absorption du naphthalène est très peu documentée. Cependant, en raison des effets toxiques observés, on croit que le naphthalène se retrouve rapidement dans la circulation sanguine systémique par l'entremise du tractus gastro-intestinal.<sup>(4, 5)</sup> L'inhalation, l'ingestion et l'exposition cutanée sont les trois principales voies d'absorption reliées au naphthalène.<sup>(2, 6)</sup>

Le naphthalène gagne rapidement la circulation sanguine systémique, traverse la barrière placentaire et s'accumule principalement dans les tissus graisseux et dans le lait maternel.<sup>(4, 5)</sup> La capacité du naphthalène à traverser la barrière hématoencéphalique n'a pas encore été étudiée.

Le métabolisme du naphthalène a été largement étudié in vivo. Le potentiel toxique de ce composé est bien compris puisque la métabolisation de celui-ci génère un certain nombre de métabolites actifs. Les principaux métabolites actifs sont le naphthalène 1,2-oxyde, le 1,2-naphtoquinone, et le 1,4-naphtoquinone.<sup>(7)</sup> La phase initiale du métabolisme du naphthalène est une réaction d'époxydation par le cytochrome P450, conduisant à la formation de naphthalène 1,2-oxyde. Cet époxyde est relativement instable et peut subir un réarrangement spontané en 1-naphtol ou 2-naphtol. La formation de 1-naphtol est favorisée par rapport à celle du 2-naphtol.<sup>(7, 8)</sup> Ceux-ci peuvent à leur tour être conjugués à des groupements glucuronides ou sulfates qui favoriseront leur excrétion urinaire. Le 1-naphtol peut subir également une oxydation en 1,4-naphtoquinone, induisant une toxicité et à la formation d'adduits.<sup>(6)</sup> Le 1,2-naphtoquinone est un autre métabolite toxique pouvant être formé à partir de l'oxydation du naphthalène 1,2-oxyde.<sup>(6, 7)</sup> Le naphthalène peut aussi subir une méthylation pour former du 1-méthyl-naphtalène et du 2-méthyl-naphtalène. Le premier composé serait moins toxique que le naphthalène.<sup>(9)</sup> La majorité des dérivés du naphthalène sont éliminés dans l'urine, exception faite des dérivés conjugués au glutathion ou à la cystéine qui seront excrétés dans la bile.<sup>(8)</sup> La figure 1 résume l'ensemble du métabolisme du naphthalène.

Figure 1 – Métabolisme du naphthalène<sup>(2)</sup>



### Mécanisme de toxicité

La formation du métabolite époxyde serait responsable de l'hémolyse et plus sérieusement, des nécroses hépatiques.<sup>(6)</sup> Le principal facteur de limitation de la toxicité du naphthalène est le taux de glutathion réduit capable de se conjuguer avec les différents métabolites du naphthalène pour favoriser leur élimination. Le glutathion oxydé est réduit par le glutathion réductase, une enzyme qui nécessite le NADPH comme cofacteur. La principale source de NADPH dans les globules rouges est l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Les personnes déficientes en G6PD, ainsi que les nouveau-nés dont le foie est encore immature, sont plus sensibles à la toxicité du naphthalène.<sup>(2, 6)</sup>

### Toxicité aiguë

Une exposition aiguë à la suite de l'inhalation ou de l'ingestion de naphthalène peut causer des signes et des symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, confusion, sueurs profuses, fièvre, tachycardie, tachypnée et agitation.<sup>(6)</sup> Dans certains cas, cela peut conduire à des convulsions ou à un coma.<sup>(8, 10)</sup> Le signe le plus caractéristique d'une intoxication aiguë au naphthalène est une hémolyse intravasculaire, qui a été rapportée en particulier chez les enfants ayant une déficience en G6PD. Ceci peut provoquer des effets tels : anémie, leucocytose, fièvre, hématurie, jaunisse et insuffisances rénale ou hépatique.<sup>(8, 10)</sup> L'exposition cutanée aiguë au naphthalène peut provoquer une irritation légère et même une dermatite.<sup>(8, 10)</sup> Si une forte quantité de naphthalène est absorbée par la peau, une toxicité systémique similaire à celle observée après l'inhalation ou l'ingestion sera générée.<sup>(6, 8)</sup> Une exposition oculaire peut provoquer une irritation des yeux, des lésions de la cornée et peut entraîner la formation d'opacités du cristallin et dans certains cas la formation de cataractes.<sup>(8, 10)</sup> Afin de limiter les risques de toxicité aiguë, la limite d'exposition professionnelle au naphthalène a été établie à 10 ppm ou 50 mg/m<sup>3</sup>.<sup>(2)</sup>

### Toxicité chronique

Il existe une forte ressemblance entre les effets indésirables observés à la suite d'une exposition chronique et aiguë. Pour l'exposition chronique par inhalation, on rapporte principalement des nausées, céphalées, sensation de malaise, anémie hémolytique, cataractes, lésions pulmonaires de type inflammatoire chronique et dans de plus rares cas de troubles rénaux et hépatiques.<sup>(3, 6)</sup> Il est cependant peu commun que les expositions chroniques soient assez importantes pour générer une toxicité apparente. La présence d'anémie hémolytique chez le nouveau-né a été constatée suivant le passage du naphthalène à travers la barrière placentaire.<sup>(2, 3)</sup> La présence d'une anémie sévère (hémoglobine à 70 g/L) a également été rapportée chez une adolescente ayant développé une dépendance psychologique à l'inhalation chronique de vapeur de naphthalène.<sup>(11)</sup> Les expositions chroniques à de nombreux xénobiotiques volatils sont associées à une dysfonction olfactive. Pour ce qui est des hydrocarbures, on rapporte la présence d'anosmie (l'incapacité à détecter les odeurs) ou d'hyposmie (une diminution de la perception de certaines odeurs).<sup>(12)</sup>

Le naphthalène est classé en tant que substance cancérigène de catégorie 3 (substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles, mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante) par l'Union européenne (UE), dans le groupe 2B (peut-être cancérigènes) par le Centre international de Recherche sur le cancer (CIRC) et dans le groupe C (possiblement cancérigène chez l'humain) par l'United State Environmental Protection Agency (US-EPA).<sup>(3)</sup> Selon l'UE, le naphthalène ne posséderait pas de potentiel génotoxique.<sup>(13)</sup> Les effets du naphthalène sur la reproduction n'ont pas été étudiés, et ne sont donc pas classés par l'UE.<sup>(3)</sup> Finalement, la valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI) pour le naphthalène a été établie à 10 µg/m<sup>3</sup> pour une exposition supérieure à 1 an.<sup>(14)</sup>

### Analyses toxicologiques

Entre 2003 et 2004, les niveaux urinaires en 1-naphtol et en 2-naphtol ont été mesurés chez la population générale américaine. Un résumé de ces résultats a été publié dans le Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals réalisé par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>(15)</sup> Des concentrations moyennes urinaires de l'ordre de 2,55 µg/l en 1-naphtol et de 2,99 µg/l en 2-naphtol ont été mesurées. La présence de 1-naphtol et de 2-naphtol urinaire reflète généralement une exposition récente, mais ne signifie pas automatiquement la présence d'effets néfastes sur la santé. Il a été observé que les fumeurs avaient généralement des concentrations de 2 à 3 fois plus élevées en métabolites du naphtalène, comparativement à ceux observés chez la population générale. Chez les travailleurs exposés au naphtalène, des concentrations de 2 à 100 fois supérieures à la normale ont été observées.<sup>(15)</sup>

Deux études effectuées par Bieniek et collab. ont permis d'évaluer l'exposition chronique de certains travailleurs au naphtalène. Dans la première étude, des concentrations urinaires du métabolite 1-naphtol de l'ordre de 400 à 34 600 µg/l avec un taux d'excrétion moyen de 570 µg/h ont été mesurées dans l'urine de travailleurs exposés quotidiennement à des vapeurs de naphtalène. En comparaison, une concentration urinaire moyenne de 1-naphtol de l'ordre de 120 µg/l, couplée à un taux d'excrétion moyen de 7 µg/h, a été mesurée chez des travailleurs non exposés au naphtalène.<sup>(16)</sup> Dans la seconde étude, les concentrations urinaires de 1-naphtol et de 2-naphtol ont été mesurées. Des concentrations urinaires entre 660 et 980 µg/l de 1-naphtol et entre 300 et 320 µg/l de 2-naphtol ont été mesurées chez des travailleurs exposés au naphtalène, comparativement à des moyennes de 13 µg/l en 1-naphtol et de 9 µg/l en 2-naphtol chez des travailleurs non exposés.<sup>(17)</sup>

### Conclusion

Les intoxications aiguës et chroniques au naphtalène génèrent des effets néfastes très similaires. Pour l'intoxication par inhalation, on parle de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, confusion, sueurs profuses, fièvre, tachycardie, tachypnée et agitation. Le signe de toxicité importante d'une exposition aiguë au naphtalène est l'hémolyse intravasculaire.

L'hyposmie que présentent Monsieur CM et sa conjointe pourrait être expliquée par l'exposition chronique à cette substance. Plusieurs semaines après le retrait des boules à mites de leur environnement, les concentrations urinaires des métabolites du naphtalène étaient en moyenne 80 fois (1-naphtol) et 56 fois (2-naphtol) supérieures aux valeurs normales rapportées par la CDC, et équivalentes à celles retrouvées chez des travailleurs exposés. L'hypothèse que la légère pancytopenie présente chez Monsieur CM soit induite par l'exposition chronique aux vapeurs de naphtalène devrait également être considérée.

Selon Santé Canada, le naphtalène n'est pas homologué comme pesticide d'usage extérieur et le consommateur ne devrait pas l'utiliser pour cette indication. Cependant, aucune alternative n'est proposée dans leur norme d'étiquetage publié en mars 2012, et le produit restera tout de même disponible pour usage domestique à l'intérieur des habitations. De nouvelles règles d'utilisation seront toutefois prescrites sur l'étiquette.

### Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé  
Institut national de santé publique du Québec  
945, avenue Wolfe, 4<sup>e</sup> étage, Québec (Québec) G1V 5B3  
Téléphone : 418 650-5115, poste 4645  
Télécopieur : 418 654-2148  
Courriel : [Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca](mailto:Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca)

### Références

- 1) Nouvelles exigences d'étiquetage et d'emballage des boules-à-mites contenant du naphthalène. Santé Canada 2012-03-28. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012\\_46-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012_46-fra.php) (consulté le 2012-05-02).
- 2) Bonnard N, Jargot D, Lafon D, Miraval S, Schneider O. Fiche Toxicologique (FT 204): Naphthalène. Institut National de Recherche et de Sécurité 2007. [En ligne] <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20204> (consulté le 2011-11-25).
- 3) Bisson M, Houeix N. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques:Naphtalène. INERIS 2011-03-08. [En ligne] [www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2807](http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2807).
- 4) Pellizzari ED, Hartwell TD, Harris BS, III, Waddell RD, Whitaker DA, Erickson MD. Purgeable organic compounds in mother's milk. Bull Environ Contam Toxicol 1982 Mar;28(3):322-8.
- 5) Stanley J.S. Broad scan analysis of the FY82 national human adipose tissue survey specimens, Vol I. Executive summary. Environmental Protection Agency, Office of Toxic substances 1986;Executive Summary (EPA-560/5-86-035)(Washington DC).
- 6) Wakefield JC. Naphtalene: Toxicological Overview. Health Protection Agency 2007;(1):1-9. [En ligne] [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1203084377981](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1203084377981).
- 7) Agency of Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene and 2-methylnaphthalene. US Department of Health and Human Services: Atlanta, US 2005.
- 8) International Programme on Chemical Safety. Naphtalene. Poisons Information Monograph. WHO: Geneva 2000.
- 9) Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene. U S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 2005-08;1-379. [En ligne] <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp67.pdf>.
- 10) Canadian Centre of Occupational Health and Safety. Naphtalene, Cheminfo. CCOHS2005.

- 11) Praharaj SK, Kongasseri S. Naphthalene addiction. *Subst Abus* 2012 Apr;33(2):189-90.
- 12) Chiang WK. Otolaryngologic principles. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. McGraw Hill; 2011. p. 292-302.
- 13) AFSSET. Rapport d'expertise collective: Valeurs guides de qualité d'air intérieur; Le naphthalène. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail 2009-08. [En ligne] [http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/268386155410564858309119060234/VGAI\\_naphtalene\\_afsset\\_2009.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/268386155410564858309119060234/VGAI_naphtalene_afsset_2009.pdf) (consulté le 2011-11-25).
- 14) AFSSET. Avis: Valeurs guides de qualité d'air intérieur: Le Naphtalène. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail 2009-08;-4. [En ligne] [http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/268386155410564858309119060234/VGAI\\_naphtalene\\_afsset\\_2009.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/268386155410564858309119060234/VGAI_naphtalene_afsset_2009.pdf).
- 15) CDC. The fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (NHANES 2009). National Center for Environmental Health 2011. [En ligne] <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>.
- 16) Bieniek G. The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. *Occup Environ Med* 1994 May;51(5):357-9.

## REVUE DES PARTICULARITÉS DES INTOXICATIONS AIGUËS À LA QUÉTIAPINE

**Véronique Bédard, M. Sc.**

Pharmacienne, Institut national de santé publique du Québec

**Pierre-André Dubé, M. Sc.**

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

### Résumé

La quétiapine est un antipsychotique atypique de seconde génération dont l'utilisation au Canada est en hausse. Cet article présente un cas d'intoxication aiguë à la quétiapine, puis revoit les particularités de cette intoxication. En cas de surdosage, la pharmacocinétique est modifiée et il y a peu de corrélation entre la dose ingérée, la concentration sérique et la symptomatologie. La présentation clinique usuelle inclut principalement la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire, la tachycardie et l'hypotension légère. La cardiotoxicité, les convulsions, le délirium, le syndrome neuroleptique malin et la rhabdomyolyse sont rares. Cette intoxication peut être létale. La prise en charge consiste principalement en un traitement de support adéquat. Le charbon de bois activé peut être utilisé comme méthode de décontamination gastro-intestinale et certains antidotes peuvent également être utiles.

### Introduction

La quétiapine est un antipsychotique atypique de seconde génération de la classe des dibenzothiazépines disponible au Canada et aux États-Unis depuis 1997.<sup>(1-3)</sup> Elle est utilisée principalement dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques, de la schizophrénie, de la maladie affective bipolaire, de la manie aiguë, de la dépression bipolaire et de la dépression majeure.<sup>(1)</sup> Au niveau pharmacologique, elle a un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub>, muscariniques M<sub>1</sub>, adrénergiques alpha<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub> et sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>, expliquant la diversité des effets pharmacologiques et indésirables induits par ce médicament.<sup>(1, 4, 5)</sup> Au Canada, elle est offerte en comprimés oraux à libération immédiate et en comprimés oraux à libération prolongée sur 24 heures.<sup>(2)</sup>

Entre octobre 2010 et octobre 2011, 6 160 000 prescriptions de quétiapine auraient été dispensées par les pharmacies d'officine canadiennes.<sup>(6)</sup> Il s'agit d'une augmentation de 14,1% par rapport à l'année précédente.<sup>(6)</sup>

Le rapport annuel de 2010 de l'American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System rapporte 42 814 cas d'intoxications aux antipsychotiques atypiques, dont 18 331 pour lesquels il s'agissait d'une ingestion unique. De plus, la quétiapine était en cause dans 31 cas de décès secondaires à une intoxication.<sup>(7)</sup>

Un article publié dans le Bulletin d'information toxicologique d'octobre 2011 recensait des cas d'abus de quétiapine par voie orale, intranasale ou intraveineuse et soulevait la nécessité pour les cliniciens de demeurer alertes face à cette problématique.<sup>(8)</sup>

L'objectif de cet article est de présenter un cas de surdosage à la quétiapine, puis de revoir certaines particularités propres aux intoxications aiguës par ce médicament.

### Cas clinique

Une adolescente de 16 ans pesant 59 kg se présente à l'urgence d'un centre hospitalier 2 heures 15 minutes après une ingestion volontaire mixte de 262,5 mg de venlafaxine longue action (4,4 mg/kg) et de 12 g de quétiapine longue action (203 mg/kg). Il s'agit de sa médication personnelle et à l'histoire, elle ne consomme aucun autre médicament prescrit. Aucune autre substance n'aurait été ingérée.

À l'admission, l'état de conscience de la patiente n'est pas altéré, sa saturation en oxygène est de 100 % à l'air libre, sa tension artérielle (TA) est à 126/75 mmHg et son pouls varie entre 135 et 145 battements par minute (bpm). Sa TA aurait chuté pendant le transport en ambulance.

Le Centre antipoison du Québec est consulté et recommande l'administration d'une dose unique de charbon de bois activé si la patiente est parfaitement éveillée. Elle n'en recevra pas, car elle sera transférée dans un autre centre hospitalier afin d'être admise à l'unité de soins intensifs.

La patiente est intubée 7 heures 30 minutes postingestion, car elle présente une diminution de l'état de conscience et ne protège plus ses voies respiratoires. Elle reçoit 1 mg de lorazépam pour traiter un épisode de convulsions. Onze heures postingestion, sa TA systolique est à environ 90 mmHg, son pouls varie entre 120 et 140 bpm, son péristaltisme est très ralenti, elle est dans un coma profond et ne réagit pas aux stimuli douloureux. À l'électrocardiographie (ECG), son intervalle QRS est normal à 88 millisecondes et son intervalle QT corrigé (QTc) est allongé à 586 millisecondes. Elle ne présente pas de rigidité musculaire ni d'hyperthermie.

Vingt-trois heures trente minutes postingestion, la patiente est extubée, elle respire spontanément et est somnolente par moments, mais bien orientée. Elle présente encore une tachycardie sinusale à 105 bpm, sa TA est à 130/70 mmHg et sa saturation en oxygène est à 99 % sous oxygénothérapie à un débit de 2 litres par minute. Elle n'a pas présenté d'autres convulsions. Sa température corporelle et sa glycémie sont normales, sa concentration de créatinine kinase (CK) est à 102 UI/L, celle d'aspartate aminotransférase (AST) à 15 UI/L et celle d'alanine transaminase (ALT) à 13 UI/L. À l'ECG, le complexe QRS est à 94 millisecondes et l'intervalle QTc est à 468 millisecondes. Ce dernier a augmenté jusqu'à 647 millisecondes entre 11 heures et 23 heures 30 minutes postingestion. Elle n'a présenté aucun symptôme cardiaque ou arythmie, sauf la tachycardie sinusale. Elle n'a pas présenté de rétention urinaire non plus.

Les électrolytes sanguins et la fonction rénale sont demeurés normaux. De même, les dosages d'acétaminophène et de salicylates n'étaient pas en concentration toxique.

### Méthode

Une recherche a été effectuée sur la base de données Medline à partir de combinaisons des termes « quetiapine », « overdose », « acute intoxication », « pharmacokinetics », « extracorporeal life support », « activated charcoal », « dialysis », « neuroleptic malignant syndrome », « delirium », « seizures » et « bezoars ». Les références des articles ainsi retenus ont été consultées afin d'en extraire les articles pertinents.

### Toxicocinétique

Dans les études à doses thérapeutiques, la quetiapine sous forme de comprimés à libération immédiate est rapidement absorbée et la concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 2 heures, alors que le pic survient 6 heures après l'ingestion de comprimés à libération prolongée.<sup>(9-11)</sup> La demi-vie d'élimination usuelle de la quetiapine est de 6 à 7 heures.<sup>(1, 11)</sup> La quetiapine est liée aux protéines plasmatiques à plus de 80 % et possède un volume de distribution d'environ 5 à 14 litres par kg.<sup>(1, 9, 11)</sup> Sa voie d'élimination principale est le métabolisme hépatique par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), produisant principalement des métabolites inactifs qui sont éliminés dans l'urine.<sup>(9, 11)</sup> Son principal métabolite actif est la N-désalkylquetiapine (NDQ), également nommée norquetiapine.<sup>(5, 11, 12)</sup> La concentration sérique maximale à l'équilibre de la NDQ est de 35 % de celle de la quetiapine.<sup>(5)</sup> La NDQ est principalement métabolisée par le CYP3A4 et sa demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures.<sup>(5)</sup>

La NDQ possède une affinité semblable à celle de la quetiapine pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, histaminergiques H<sub>1</sub>, adrénergiques alpha<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub> et sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>.<sup>(5)</sup> Elle présente une affinité élevée pour le transporteur de la norépinéphrine, alors que la quetiapine n'a aucun effet à ce niveau et son affinité pour les récepteurs muscariniques M<sub>1</sub> est nettement supérieure à celle de la quetiapine.<sup>(5)</sup>

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 consommés en surdosage ou à dose thérapeutique semblent diminuer l'élimination de la quetiapine lors d'une intoxication, alors que les inducteurs du CYP3A4 en augmentent l'élimination.<sup>(9)</sup> Il faut donc tenir compte de la présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP 3A4 lors d'une intoxication mixte impliquant la quetiapine.<sup>(9)</sup>

Le premier passage hépatique est possiblement saturé lors d'un surdosage de quetiapine, ce qui expliquerait le manque de corrélation entre la dose ingérée et la concentration plasmatique.<sup>(13)</sup>

À des doses allant jusqu'à 24 g de quetiapine, une étude a démontré que la pharmacocinétique demeurerait linéaire.<sup>(9)</sup> Cependant, trois autres études ont conclu à une pharmacocinétique non linéaire en cas de surdosage.<sup>(10, 13, 14)</sup> Dans une étude, les concentrations plasmatiques diminuent d'abord rapidement, possiblement à la suite d'une distribution tissulaire rapide.<sup>(14)</sup> Ensuite, une deuxième phase d'élimination plus lente s'expliquerait par une redistribution des tissus vers la circulation suivie de l'élimination hépatique.<sup>(14)</sup> Des pics de concentration sérique retardés sont rapportés, et ce, autant chez les patients recevant une formulation régulière qu'une formulation longue action.<sup>(10)</sup> Une réaugmentation de la concentration sérique de quetiapine est alors

observée après une diminution initiale.<sup>(10)</sup> Une réaugmentation de la concentration plasmatique a également été observée 30 heures après l'ingestion.<sup>(14)</sup> Les auteurs proposent différentes explications à ces seconds pics de concentration : redistribution de la quétiapine, formation de bézoards, absorption intestinale retardée en raison des effets anticholinergiques du médicament ou utilisation concomitante de charbon de bois activé.<sup>(10, 14)</sup> Les effets toxiques peuvent donc être retardés et une surveillance clinique prolongée est conseillée dans les cas d'intoxications sévères.<sup>(10)</sup>

Lund et collab. (2011) rapportent un cas où les pics de concentration sérique de quétiapine et de NDQ étaient retardés à 12 et 63 heures respectivement.<sup>(12)</sup> Ces pics retardés seraient expliqués par la dose élevée ingérée (non rapportée) ou un retard d'absorption intestinale.<sup>(12)</sup> Les complications étaient chronologiquement associées à la pharmacocinétique; les auteurs suggèrent qu'une décontamination plus agressive aurait pu être bénéfique.<sup>(12)</sup> Rhyee et collab. (2010) rapportent un autre cas où un pic sérique a été retardé jusqu'à 5 jours après l'ingestion de quétiapine chez une adolescente de 15 ans.<sup>(15)</sup> L'apparition d'un délirium a coïncidé avec ce pic retardé.<sup>(15)</sup> Cependant, la concentration de NDQ n'a pas été mesurée chez cette patiente.

Une étude a montré une concentration sérique médiane au pic de 3 074 ng/ml (8 023 nmol/l) lors d'intoxications.<sup>(10)</sup> Le pic le plus élevé était à 20 010 ng/ml (52 226 nmol/l), ce qui en fait l'un des plus élevés rapportés dans la littérature scientifique.<sup>(10)</sup> À titre de comparaison, les pics sériques moyens à dose thérapeutique dans une étude étaient de 734 ng/ml (1 916 nmol/l).<sup>(15)</sup>

La demi-vie de la quétiapine en cas d'intoxication était prolongée jusqu'à 41 heures et 22 heures, respectivement, dans deux études, alors que d'autres auteurs ont rapporté des demi-vies normales.<sup>(9, 10, 13, 15)</sup>

### Effets de la dose et de la concentration sérique

Les concentrations sériques de quétiapine sont peu reliées à la dose ingérée.<sup>(4, 10, 13, 16)</sup> Les effets anticholinergiques de la quétiapine, qui entraînent une diminution de l'absorption intestinale, pourraient expliquer les pics de concentration sérique plus faibles que ceux prévus observés par certains auteurs.<sup>(4)</sup> Le premier passage hépatique possiblement saturé lors d'un surdosage expliquerait les pics de concentration sérique plus élevés que ceux prévus observés dans une autre étude.<sup>(13)</sup>

Il y a peu de corrélation établie entre la dose ingérée, la concentration sérique et la sévérité de la symptomatologie.<sup>(9, 10, 13, 16)</sup> On rapporte un cas de décès après l'ingestion de 6 g et un cas de survie à l'ingestion de 30 g.<sup>(17)</sup> Des cas de décès sont rapportés à des doses thérapeutiques ainsi qu'à la suite d'ingestions massives.<sup>(18)</sup> Capuano et collab. (2011) rapportent un cas de survie après l'ingestion de 36 g de quétiapine à libération prolongée ayant induit un coma.<sup>(18)</sup> Muller et collab. (2009) décrivent un cas de survie à l'ingestion de 36 g de quétiapine à libération immédiate ayant également induit un coma.<sup>(4)</sup>

Selon une étude, la probabilité d'avoir recours à l'intubation était de 10 % à la suite de l'ingestion de 2 g de quétiapine, 22 % après 5 g, 37 % après 10 g et 55 % après 20 g.<sup>(19)</sup> Selon les

auteurs, la dose ingérée peut servir à guider la décision d'admettre le patient à l'unité de soins intensifs et de l'intuber.<sup>(19)</sup> Toutefois, en pratique, l'histoire est souvent inexacte et la dose ingérée est difficilement établie.

### Présentation clinique

De façon générale, les mono-intoxications par antipsychotique sont rarement mortelles.<sup>(20)</sup> La symptomatologie présente lors d'une intoxication est habituellement une amplification des effets pharmacologiques des antipsychotiques et est reliée à l'affinité pour les différents récepteurs.<sup>(20)</sup> Il a été démontré dans une étude de cohorte rétrospective que les antipsychotiques atypiques (APA) ne sont pas plus sécuritaires que les antipsychotiques de première génération (APG) lors d'une intoxication aiguë.<sup>(21)</sup> En effet, les effets majeurs et létaux étaient significativement plus élevés chez les utilisateurs d'APA, principalement la dépression respiratoire, le coma et l'hypotension, alors que les utilisateurs d'APG présentaient davantage de dystonie ou de rigidité.<sup>(21)</sup>

La dépression respiratoire et celle du système nerveux central (SNC) sont dues à un antagonisme des récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>.<sup>(16, 21, 22)</sup> Elles sont plus fréquentes avec les APA qu'avec les APG.<sup>(21, 22)</sup> L'hypotension est induite par le blocage des récepteurs alpha<sub>1</sub> adrénergiques.<sup>(21, 22)</sup> Elle est plus fréquente avec les APA qu'avec les APG.<sup>(21)</sup> Le blocage des récepteurs alpha<sub>1</sub> adrénergiques peut aussi causer de l'agitation et un myosis.<sup>(23)</sup> La tachycardie lors d'intoxications aux APA (dont la quétiapine) est secondaire à un effet antimuscarinique et à une réponse réflexe à l'effet hypotenseur.<sup>(22, 23)</sup> En surdosage, les APA perdent leur caractère atypique et on peut voir l'apparition de signes extrapyramidaux (SEP).<sup>(23)</sup>

Le délirium anticholinergique se manifeste principalement par de l'agitation, une altération de l'état mental, une désorientation, un manque d'attention et de concentration, des hallucinations visuelles et un coma.<sup>(23-25)</sup> Il fait partie du toxidrome anticholinergique, dont la symptomatologie inclut également la mydriase, la tachycardie sans arythmie, la sécheresse des muqueuses, la diminution de la sudation, les bouffées vasomotrices, l'hyperthermie, la rétention urinaire, la diminution de la motilité gastro-intestinale allant jusqu'à l'iléus et les convulsions.<sup>(10, 23)</sup> Peu de cas de délirium secondaires au surdosage de quétiapine sont rapportés.<sup>(10, 24, 25)</sup> Le cas d'une adolescente de 15 ans ayant présenté un délirium accompagné de tachycardie d'une durée de 6 jours est décrit par Rhyee et collab. (2010).<sup>(15)</sup>

Quelques mécanismes ont été envisagés pour expliquer l'hyperglycémie lors d'une intoxication à la quétiapine. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques serait en partie responsable de cet effet.<sup>(4, 10)</sup> L'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> diminuerait l'absorption de glucose par les cellules musculaires squelettiques, alors que le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> induirait une résistance à l'insuline.<sup>(4)</sup> L'antagonisme des récepteurs muscariniques M<sub>3</sub> amènerait par ailleurs une diminution de la sécrétion pancréatique d'insuline modulée par l'acétylcholine.<sup>(4)</sup>

Plus spécifiquement, la symptomatologie la plus fréquemment associée aux surdosages de quétiapine inclut la dépression du SNC (causant principalement la sédation et le coma), la dépression respiratoire, l'hypotension légère et la tachycardie, alors que l'hypotension sévère, les anomalies à l'ECG dont la prolongation de l'intervalle QTc, les arythmies et les convulsions

sont peu communes.<sup>(10, 13, 16, 19, 21, 22, 26)</sup> Comparativement aux intoxications par l'ensemble des autres antipsychotiques, la quétiapine semble causer davantage d'hypotension, de coma et de dépression respiratoire selon une revue de 945 cas.<sup>(22)</sup>

La quétiapine ne cause habituellement pas de symptômes cardiovasculaires sévères.<sup>(16)</sup> La prolongation de l'intervalle QT par inhibition de l'efflux potassique dans les myocytes cardiaques est possible.<sup>(16)</sup> Parmi 945 cas d'intoxications à la quétiapine, deux patients ont présenté de la tachycardie ventriculaire, mais aucune torsade de pointes.<sup>(22)</sup> Un élargissement du complexe QRS à l'ECG résultant du blocage des canaux sodiques, ou en d'autres termes de l'effet stabilisateur de membrane, est rare lors d'intoxications à la quétiapine, mais a été rapporté dans quelques cas.<sup>(10, 16)</sup>

Les complications médicales et la mort ont été plus fréquentes avec la quétiapine qu'avec l'ensemble des autres antipsychotiques dans la revue de 945 cas d'intoxications à la quétiapine mentionnée plus haut.<sup>(22)</sup> Dans une autre étude, environ un cas de surdosage à la quétiapine sur six a entraîné une toxicité sévère.<sup>(19)</sup>

Eyer et collab. (2011) ont évalué rétrospectivement 20 surdosages aigus modérés à sévères à la quétiapine ayant nécessité une admission à l'unité de soins intensifs.<sup>(10)</sup> Les manifestations cliniques observées incluaient la sédation, le coma, la tachycardie, l'hypotension, des convulsions, la dépression respiratoire, l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, la prolongation de l'intervalle QTc (mais un intervalle QT normal chez la plupart des patients, probablement en raison de la tachycardie), un élargissement de l'intervalle QRS (rare) et un délirium anticholinergique présumé chez huit patients.<sup>(10)</sup> Quatre patients ont présenté une arythmie : extrasystoles ventriculaires, tachycardie par réentrée au nœud auriculo-ventriculaire, tachycardie supraventriculaire et tachycardie ventriculaire.<sup>(10)</sup> Quatorze patients ont dû être intubés et ventilés mécaniquement et quinze patients ont développé une pneumonie.<sup>(10)</sup> Les auteurs concluent à une toxicité significative de la quétiapine en surdosage, accompagnée de nombreuses complications.<sup>(10)</sup>

Les trois décès d'une étude comparant la toxicité des APA à celle des APG sont survenus chez des patients recevant de la quétiapine. Deux des trois décès ont été causés par une pneumonie d'aspiration secondaire à la dépression du SNC, ce qui est la cause la plus fréquente de décès lors d'intoxication aux APA.<sup>(21)</sup> Dans la revue de 945 cas d'intoxications à la quétiapine, trois patients sont décédés et avaient comme symptomatologie commune le coma, la tachycardie et la dépression respiratoire ayant nécessité une ventilation assistée.<sup>(22)</sup>

La durée habituelle de la symptomatologie est de 12 à 24 heures, mais peut être prolongée à plusieurs jours.<sup>(23)</sup>

### **Syndrome neuroleptique malin**

Le syndrome neuroleptique malin (SNM) est un effet indésirable rare, mais sérieux secondaire à un médicament antipsychotique.<sup>(27)</sup> Il a été rapporté à des doses thérapeutiques ou toxiques d'APG et d'APA.<sup>(21, 27)</sup> Il est idiosyncrasique et potentiellement létal.<sup>(28)</sup> Il se présente usuellement tôt après le début du traitement ou rapidement après une modification de la dose, mais peut

survenir à tout moment durant la thérapie.<sup>(20)</sup> La probabilité de développer un SNM est influencée par des augmentations rapides de doses et la fréquence d'administration d'injections intramusculaires.<sup>(27)</sup> Il est caractérisé par le développement d'une rigidité musculaire sévère et une augmentation de la température corporelle, accompagnés de deux ou plus des symptômes suivants: diaphorèse, tremblements, dysphagie, incontinence, altération de l'état de conscience, mutisme, tachycardie ou modification de la TA, leucocytose et évidence d'une atteinte musculaire.<sup>(27)</sup>

Puisque les APA ont un effet antagoniste plus important sur les récepteurs sérotoninergiques que sur les récepteurs dopaminergiques, la probabilité de développer des SEP est plus grande avec les APG qu'avec les APA.<sup>(21, 27)</sup> Par ailleurs, le mécanisme suspecté du développement d'un SNM serait un blocage des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>.<sup>(27)</sup> Pour ces raisons, certains croient que le SNM serait davantage associé à l'usage des APG et que les SNM induits par les APA manifesteraient moins de SEP.<sup>(27)</sup> Une fréquence semblable de SNM entre les APA et les APG a toutefois été démontrée.<sup>(21)</sup> Plus spécifiquement, des cas de SNM secondaires à la quétiapine sont rapportés dans la littérature.<sup>(27-30)</sup> Bien que cette réaction soit idiosyncrasique, il faut également la suspecter lors d'une intoxication aiguë à la quétiapine.<sup>(30)</sup>

Dans un article décrivant quelques cas de SNM reliés à la quétiapine, la majorité des patients a présenté des SEP, infirmant ainsi la croyance selon laquelle les SNM secondaires aux APA ne sont pas associés à des SEP.<sup>(27)</sup> Dans un cas, la symptomatologie est survenue à des doses de quétiapine stables depuis plus d'un mois, alors qu'usuellement le SNM survient dans les 30 jours suivant le début de traitement avec un APA.<sup>(27)</sup> La majorité des autres cas présentés impliquait une augmentation récente de la dose ou un début de traitement récent, allant de 2 jours à 2 mois.<sup>(27)</sup> Les doses de quétiapine utilisées étaient de 50 à 1000 mg par jour.<sup>(27)</sup> La symptomatologie s'est résolue en 2 à 14 jours.<sup>(27)</sup>

Certaines données suggèrent une présentation atypique du SNM secondaire aux APA.<sup>(27, 28)</sup> Le SNM atypique serait moins sévère que la forme typique et la symptomatologie inclurait moins de SEP, une élévation moindre de la CK, moins de rigidité musculaire et une fièvre moins importante ou absente.<sup>(27, 28)</sup> Dans un cas publié, les deux éléments clés du SNM, soient la rigidité musculaire et l'hyperthermie, étaient absents lors d'un SNM à la quétiapine.<sup>(28)</sup> Il n'est pas clair si cette présentation atypique est une entité diagnostique en soi ou plutôt le résultat du diagnostic et du traitement hâtifs d'un SNM classique.<sup>(28)</sup>

La sérotonine contribuerait au SNM en inhibant la libération de dopamine, ce qui accentue l'état hypodopaminergique induit par les antipsychotiques.<sup>(28)</sup> Vingt-neuf cas ont été publiés de SNM avec la combinaison d'un ISRS et d'un APA, dont 3 cas avec la quétiapine.<sup>(28)</sup>

Les facteurs de risque reconnus du SNM sont le sexe masculin, l'âge entre 20 et 50 ans, la déficience intellectuelle, un antécédent de SNM, la déshydratation, l'agitation, la voie d'administration, les troubles cérébraux organiques, les troubles de l'humeur et l'utilisation concomitante de lithium.<sup>(27, 29)</sup> En présence de facteurs de risque, il est recommandé de titrer graduellement la dose et d'éviter les combinaisons d'antipsychotiques.<sup>(29)</sup>

### **Rhabdomyolyse**

Les antipsychotiques peuvent induire une rhabdomyolyse (RM) dans le contexte d'un SNM ou par un effet direct sur les myocytes<sup>(17)</sup> Cet effet a été peu rapporté avec la quétiapine.<sup>(17)</sup> Un cas de RM avec une augmentation de la CK à 47 663 UI/L à la suite de l'ingestion de 12 g de quétiapine a été décrit.<sup>(31)</sup> Une toxicité directe sur les myocytes a été suspectée. Il s'agit d'un rare cas de RM sévère avec insuffisance rénale aiguë traitée par hémodialyse à la suite d'un surdosage de quétiapine.<sup>(31)</sup>

Dickmann et collab. (2010) présentent un cas de RM sans SNM chez un patient demeuré immobile pendant 17 heures après l'ingestion de 9 g de quétiapine.<sup>(17)</sup> La concentration de CK a augmenté jusqu'à 30 660 UI/L et une réexposition à la quétiapine 3 mois plus tard n'a pas induit de RM. Les auteurs ont donc conclu qu'il ne s'agissait pas d'un effet toxique direct, mais bien d'une conséquence de l'immobilisation.<sup>(17)</sup>

Il est donc important de mesurer la concentration de CK lors d'une intoxication à la quétiapine, même si un SNM n'est pas suspecté.<sup>(17)</sup>

### **Décontamination gastro-intestinale**

Le lavage gastrique, l'émèse forcée, l'utilisation de cathartiques et l'irrigation intestinale totale ne sont pas recommandés.<sup>(20)</sup>

### **Charbon de bois activé**

De façon générale, l'administration de charbon de bois activé (CBA) est recommandée dans les 2 heures suivant l'ingestion de quétiapine s'il n'y a aucune contre-indication, mais son efficacité est supérieure dans la première heure.<sup>(11, 23)</sup> L'administration d'une dose unique de 1 g/kg de CBA par voie orale ou tube nasogastrique est la méthode de décontamination gastro-intestinale de choix.<sup>(20)</sup> Toutefois, l'administration de doses répétées de CBA n'a pas démontré apporter de bénéfices supplémentaires.<sup>(20, 23)</sup>

Il a été démontré que l'administration d'une dose unique de CBA 0,5 à 6 heures après un surdosage réduit l'absorption de la quétiapine de 35 %, sans effet sur l'élimination.<sup>(9)</sup> Toutefois, cette étude n'apportait pas de précision sur la présence d'un bénéfice clinique du CBA.<sup>(19)</sup> Dans l'étude d'Isbister et collab. (2009), le recours à une dose unique de CBA dans les 2 heures suivant l'ingestion d'une dose médiane de 2 g de quétiapine a amené une réduction de 7 % de la probabilité d'avoir recours à l'intubation.<sup>(19)</sup> Cette réduction semblait même être plus importante pour les doses plus élevées de quétiapine. La durée de la ventilation mécanique n'a pas été modifiée par l'usage de CBA. Bien que le CBA semble n'avoir que des effets modestes sur l'évolution clinique, les auteurs recommandent tout de même d'envisager son administration dans les deux heures suivant l'ingestion d'une dose importante. Ils soulignent toutefois que l'administration de CBA chez un patient déjà intubé aurait peu d'intérêt, puisque le bénéfice clinique consiste en une réduction de la probabilité d'intubation et que les effets cliniques graves tels les convulsions et les arythmies cardiaques sont rares.

### Mesures générales de traitement

Le traitement standard consiste en une surveillance et un traitement de support adéquats.<sup>(20, 23)</sup> Une surveillance de 6 heures postingestion est recommandée avant de libérer un patient asymptomatique.<sup>(23)</sup> Il est recommandé de surveiller étroitement les voies respiratoires et de procéder à l'intubation lorsque nécessaire lors d'une intoxication aux APA, en raison du risque élevé de pneumonie d'aspiration.<sup>(23)</sup> Le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique sont plus fréquents avec les APA (dont la quétiapine) qu'avec les APG, car les dépressions respiratoires et du SNC sont plus fréquentes.<sup>(19, 21, 22)</sup> La majorité des patients intubés à la suite d'une intoxication à la quétiapine dans une étude l'ont été dans les 4 heures suivant l'ingestion, suggérant une durée d'observation courte pour les patients asymptomatiques.<sup>(19)</sup> L'âge, le sexe et les co-ingestions ne semblent pas influencer la probabilité d'intubation lors d'un surdosage à la quétiapine.<sup>(19)</sup>

Le traitement standard de l'hypotension induite par une intoxication à la quétiapine, quant à lui, consiste en des solutés intraveineux et des vasopresseurs.<sup>(23)</sup> Le recours aux solutés intraveineux est plus fréquent avec les APA (dont la quétiapine) que les APG, car l'hypotension est plus fréquente.<sup>(21)</sup> Les solutés intraveineux permettront également de traiter la tachycardie sinusale.<sup>(23)</sup>

Une surveillance étroite de l'ECG et une correction des anomalies électrolytiques sont usuellement recommandées lors d'intoxications aux APA.<sup>(23)</sup> Certains auteurs soutiennent cependant que le suivi de l'ECG serait inutile lors de surdosages à la quétiapine, car il y a peu d'anomalies à l'ECG ou d'arythmies.<sup>(19)</sup>

La diurèse forcée n'est pas recommandée lors d'une intoxication à la quétiapine.<sup>(4)</sup>

### **SNM**

Le traitement du SNM consiste d'abord à retirer l'antipsychotique et les autres médicaments potentialisant le SNM.<sup>(20, 27)</sup> Presque tous les patients se rétabliraient dans les 30 jours suivant le retrait, dont 63 % dans la première semaine.<sup>(27)</sup> Un traitement de support adéquat constitue la première ligne de traitement.<sup>(20, 27)</sup> Ce dernier comprend l'intubation, la ventilation mécanique et l'oxygénothérapie, la réhydratation intraveineuse, la diminution agressive de la température, le support nutritionnel, la thromboprophylaxie, un traitement antibiotique empirique et le traitement des complications (acidose métabolique, hypoxie, insuffisance rénale, coagulopathie, etc.).<sup>(20, 27)</sup>

La récurrence peut être prévenue en titrant lentement des doses faibles d'antipsychotiques de faible puissance.<sup>(27)</sup> Les autres mesures préventives incluent d'éviter la déshydratation, la malnutrition et l'infection.<sup>(27)</sup>

### Traitements antidotiques

Il n'existe aucun antidote spécifique aux APA.<sup>(23)</sup>

### **Benzodiazépines**

Le traitement de choix en cas de convulsions est une benzodiazépine.<sup>(20, 23)</sup> L'agitation, incluant celle associée à un SNM, peut également être traitée avec celles-ci.<sup>(20, 27)</sup> En cas de dystonie aiguë, elles sont préférables aux médicaments anticholinergiques en raison de la toxicité anticholinergique déjà associée à la quétiapine.<sup>(23)</sup> Elles permettent également de maîtriser la rigidité musculaire et l'hyperthermie dans le cas d'un SNM.<sup>(23)</sup>

### **Physostigmine**

La physostigmine est un inhibiteur de la cholinestérase pouvant renverser la toxicité antimuscarinique centrale, incluant l'altération de l'état mental, le délirium, l'agitation, les hallucinations et le coma.<sup>(15, 24)</sup> Son utilisation dans les cas de toxicité à la quétiapine est peu documentée, mais elle semble efficace dans le traitement du délirium anticholinergique induit par ce médicament.<sup>(10, 15, 24)</sup> Une diminution du niveau de soins, dont l'admission à l'unité de soins intensifs, et de la nécessité d'intuber sont rapportés.<sup>(24)</sup> Son efficacité semble supérieure à celle des benzodiazépines dans cette indication.<sup>(10)</sup> Dans un rapport de cas où la majorité des patients en délirium présentaient également de la tachycardie, celle-ci a été contrôlée par l'administration de physostigmine.<sup>(10)</sup> Cette dernière peut également permettre de préciser le diagnostic de délirium.<sup>(24)</sup> La dose usuelle est de 0,5 à 2 mg en bolus intraveineux lent répété aux 15 à 40 minutes si nécessaire.<sup>(24)</sup> La durée d'action usuelle est de 30 à 90 minutes.<sup>(24)</sup> Les doses répétées sont rarement nécessaires et rarement plus de 4 heures après la dose initiale.<sup>(24)</sup> Une dose cumulative médiane de 18 mg est rapportée par certains auteurs.<sup>(10)</sup> En raison de la courte demi-vie de la physostigmine, il peut être nécessaire d'administrer une perfusion continue pour maintenir les effets cliniques.<sup>(10)</sup> Une surveillance du patient pendant 4 heures après l'administration de physostigmine est recommandée.<sup>(24)</sup>

Son utilisation serait contre-indiquée dans un contexte de convulsions, de retard de conduction ventriculaire ou de suspicion d'ingestion d'antidépresseurs tricycliques.<sup>(10, 15)</sup> La contre-indication lors d'un allongement de l'intervalle QRS est toutefois controversée.<sup>(24)</sup>

### **Bromocriptine**

L'agoniste dopaminergique bromocriptine permet de réduire la rigidité musculaire associée au SNM.<sup>(23)</sup> Il est usuellement administré par voie orale ou par tube nasogastrique 3 fois par jour à des doses de 2,5 à 10 mg par dose.<sup>(20)</sup> Le traitement doit être cessé graduellement.<sup>(23)</sup> Il a été utilisé avec succès dans quelques cas de SNM secondaires à la quétiapine.<sup>(27, 29)</sup> Il a été démontré que la résolution des symptômes est plus rapide lors de l'utilisation de bromocriptine ou de dantrolène qu'avec le traitement de support seul.<sup>(27)</sup>

### **Dantrolène**

Le dantrolène est un dérivé de l'hydantoïne qui cause une relaxation musculaire en inhibant la libération du calcium ionisé du reticulum sarcoplasmique des muscles squelettiques.<sup>(20)</sup> Il est utilisé pour contrôler la rigidité musculaire et l'hyperthermie secondaire à cette dernière lors

d'un SNM.<sup>(20, 23, 27)</sup> Il peut être administré par voie orale ou intraveineuse à des doses usuelles de 1 à 10 mg/kg/jour divisées aux 6 heures et devrait être poursuivi jusqu'à la résolution de la symptomatologie.<sup>(20, 23)</sup> Le traitement doit être cessé graduellement.<sup>(23)</sup> La voie intraveineuse est intéressante dans les cas où la voie orale est impossible en raison d'une rigidité musculaire importante.<sup>(23)</sup> Il a été utilisé avec succès dans quelques cas de SNM secondaires à la quétiapine.<sup>(27, 28)</sup> La combinaison de la bromocriptine avec le dantrolène n'a pas démontré de bénéfice additionnel.<sup>(23)</sup>

### **Émulsion lipidique**

Les émulsions lipidiques intraveineuses sont un traitement efficace du collapsus cardiovasculaire induit par la toxicité aux anesthésiques locaux.<sup>(32)</sup> Elles agiraient par modulation cellulaire et en liant les substances lipophiles intravasculaires, ce qui en fait un traitement potentiel dans les cas d'intoxications à des substances lipophiles.<sup>(32)</sup> Finn et collab. (2009) présentent un cas où une émulsion lipidique a été utilisée avec succès lors d'une intoxication mixte à la quétiapine (4,3 g) et à la sertraline (3,1 g) chez un homme de 61 ans. Quatre heures après l'ingestion, le patient a reçu un bolus intraveineux de 1,5 ml/kg (100 ml) d'une émulsion lipidique à 20 % suivi d'une perfusion de 6 ml/kg (400 ml) sur 1 heure. Quinze minutes plus tard, une amélioration notable de l'état de conscience était notée et le patient a pu être extubé. Il n'a présenté aucune instabilité cardiovasculaire ou métabolique. Les auteurs croient cependant que l'effet bénéfique serait principalement attribuable à une prévention de la cardiotoxicité de la sertraline.<sup>(32)</sup>

### **Autres**

Les agonistes alpha-adrénergiques tels la norépinéphrine et la phényléphrine sont les vasopresseurs de choix pour traiter l'hypotension réfractaire, alors que les catécholamines possédant un effet bêta-agoniste important sont à éviter.<sup>(20, 23)</sup> Les arythmies ventriculaires et supraventriculaires sont traitées selon les lignes de traitement usuelles.<sup>(23)</sup> Le sulfate de magnésium peut être utilisé en cas de torsade de pointes et le bicarbonate de sodium en cas d'élargissement de l'intervalle QRS.<sup>(20, 23)</sup>

La paralysie neuromusculaire à l'aide de pancuronium est efficace dans le contrôle rapide de la rigidité et de la fièvre afin de prévenir les complications chez les patients présentant un SNM sévère.<sup>(20)</sup> Elle permet d'obtenir un effet plus rapidement qu'avec le dantrolène ou la bromocriptine.<sup>(20)</sup> Il semblerait également que la carbidopa/levodopa soit efficace pour diminuer l'hyperthermie associée au SNM.<sup>(27)</sup> L'amantadine, la nifédipine, le nitroprussiate de sodium et la thérapie électroconvulsive (ECT) ont également été utilisés dans le traitement du SNM.<sup>(20)</sup> Il faut cependant éviter d'administrer des médicaments anticholinergiques pour traiter la rigidité induite par un SNM, car ils peuvent augmenter la fièvre.<sup>(23)</sup>

### **Techniques d'épuration extrarénale**

Aucune méthode d'élimination forcée (hémodialyse, hémoperfusion, hémofiltration) n'est recommandée en raison du grand volume de distribution et de la forte liaison aux protéines

plasmatiques de la quétiapine.<sup>(20, 23)</sup> L'inefficacité de la thérapie d'épuration extrarénale continue comme traitement d'élimination a été objectivée par certains auteurs.<sup>(16)</sup>

### ***Circulation extracorporelle***

La circulation extracorporelle (CEC) a été utilisée dans plusieurs cas d'insuffisance cardiaque induite par une intoxication et elle semble être efficace, relativement sécuritaire, et avoir le potentiel de sauver des vies lors de cardiotoxicité sévère induite par les médicaments.<sup>(16)</sup>

Lannemyr et collab. (2012) décrivent un cas presque fatal d'intoxication à la quétiapine ayant causé un élargissement de l'intervalle QRS et un collapsus cardiovasculaire où la CEC a été utilisée avec succès.<sup>(16)</sup> La patiente de 40 ans s'est présentée avec une diminution de l'état de conscience, une TA très basse, une bradycardie irrégulière, de l'hypothermie et un score de Glasgow de 8. L'ECG montrait un rythme sinusal irrégulier lent avec complexes QRS élargis et une fréquence cardiaque à environ 30 bpm. L'échographie cardiaque montrait une anomalie de la contractilité myocardique avec asynchronie ventriculaire complète. La patiente a été intubée, ventilée et sédationnée. Malgré des solutés intraveineux, un traitement vasopresseur intensif avec épinéphrine et norépinéphrine et une thérapie d'épuration extrarénale continue, sa condition s'est détériorée. Elle a présenté un épisode de tachycardie ventriculaire. La CEC a été commencée après que la patiente eut été défibrillée à deux reprises. Durant la CEC, l'état circulatoire s'est amélioré et le besoin de vasopresseurs a diminué. Le traitement a duré 48 heures, l'état circulatoire est demeuré stable, et la patiente a été extubée peu après. Elle a quitté l'unité de soins intensifs au jour 4 avec un rythme sinusal et un ECG normal. L'échographie cardiaque montrait des contractions ventriculaires synchrones avec une fraction d'éjection de plus de 50 %.

Les traitements pharmacologiques, de même que la thérapie d'épuration extrarénale continue, ont été inefficaces dans ce cas et selon les auteurs, la CEC a stabilisé la patiente et lui a sauvé la vie. Il s'agit du seul cas publié d'utilisation de la CEC dans le traitement de l'insuffisance circulatoire induite par une intoxication à la quétiapine.<sup>(16)</sup>

### **Conclusion**

Bien que les intoxications aiguës à la quétiapine soient rarement létales, leurs effets peuvent tout de même être sévères. Une connaissance de la toxicocinétique permet de prévoir certains effets cliniques retardés. La sévérité clinique est peu corrélée avec la dose ingérée et la concentration sérique. La symptomatologie la plus fréquente inclut la dépression du SNC, la dépression respiratoire, l'hypotension légère et la tachycardie. Une prise en charge incluant une surveillance et un traitement de support adéquats est primordiale. L'administration de charbon de bois activé et de certains antidotes peut également être bénéfique.

### Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé  
Institut national de santé publique du Québec  
945, avenue Wolfe, 4<sup>e</sup> étage, Québec (Québec) G1V 5B3  
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647  
Télécopieur : 418 654-2148  
Courriel : [Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca](mailto:Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca)

### Références

- 1) Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Virani AS. Clinical handbook of psychotropic drugs. 17th ed. Ashland, OH: Hogrefe & Huber; 2007.
- 2) Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques - recherche en ligne. Santé Canada 2012-04-25. [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=fra> (consulté le 2012-04-30).
- 3) U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products. U S Food and Drug Administration 2012-04-30. [En ligne] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails> (consulté le 2012-04-30).
- 4) Muller C, Reuter H, Dohmen C. Intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: pharmacological concerns of side effects. Case Report Med 2009;2009:371698.
- 5) Monographie: Seroquel XR®. AstraZeneca Canada Inc 2012-03-26.
- 6) Paquette A. Top Rx Drugs of 2011. Pharmacy Practice 2012-02-01. [En ligne] <http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/pharmacists/magazines/pharmacy-practice/februarymarch-2012/top-rx-drugs-of-2011-14963> (consulté le 2012-05-11).
- 7) Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2011 Dec;49(10):910-41.
- 8) Malenfant M. Quétiapine : drogue d'abus? Bulletin d'information toxicologique 2011-10-11. [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/quetiapine-droque-dabus.aspx> (consulté le 2012-04-24).
- 9) Isbister GK, Friberg LE, Hackett LP, Duffull SB. Pharmacokinetics of quetiapine in overdose and the effect of activated charcoal. Clin Pharmacol Ther 2007 Jun;81(6):821-7.
- 10) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses--a retrospective cohort study. Clin Toxicol (Phila) 2011 Nov;49(9):846-53.

- 11) Micromedex 2.0. Quetiapine Fumarate. Micromedex 2.0 2012. [En ligne] [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/FDC697/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/F8DA9F/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch? SearchTerm=quetiapine](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/FDC697/ND_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/F8DA9F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch? SearchTerm=quetiapine) (consulté le 2012-05-18).
- 12) Lund C, Shafiei M, Molden E, Jacobsen D. Toxicokinetics of Quetiapine and its Active Metabolite N-desalkylquetiapine During Acute Poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49(3):267.
- 13) Hunfeld NG, Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas JA, van Putten MJ, Touw DJ. Quetiapine in overdose: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. *Ther Drug Monit* 2006 Apr;28(2):185-9.
- 14) Bodmer M, Burkard T, Kummer O, Beyrau R, Krahenbuhl S, Haschke M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of quetiapine in a patient with a massive overdose. *Ther Drug Monit* 2008 Aug;30(4):553-6.
- 15) Rhyee SH, Pedapati EV, Thompson J. Prolonged delirium after quetiapine overdose. *Pediatr Emerg Care* 2010 Oct;26(10):754-6.
- 16) Lannemyr L, Knudsen K. Severe overdose of quetiapine treated successfully with extracorporeal life support. *Clin Toxicol (Phila)* 2012 Apr;50(4):258-61.
- 17) Dickmann JR, Dickmann LM. An uncommonly recognized cause of rhabdomyolysis after quetiapine intoxication. *Am J Emerg Med* 2010 Nov;28(9):1060-2.
- 18) Capuano A, Ruggiero S, Vestini F, Ianniello B, Rafaniello C, Rossi F, Mucci A. Survival from coma induced by an intentional 36-g overdose of extended-release quetiapine. *Drug Chem Toxicol* 2011 Oct;34(4):475-7.
- 19) Isbister GK, Duffull SB. Quetiapine overdose: predicting intubation, duration of ventilation, cardiac monitoring and the effect of activated charcoal. *Int Clin Psychopharmacol* 2009 Jul;24(4):174-80.
- 20) Levine M, Burns MJ. Antipsychotic Agents. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 703-20.
- 21) Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2009 Jan;70(1):122-9.
- 22) Ngo A, Ciranni M, Olson KR. Acute quetiapine overdose in adults: a 5-year retrospective case series. *Ann Emerg Med* 2008 Nov;52(5):541-7.
- 23) New Zealand: National Poisons Centre. Toxinz Poisons Information. Toxinz Poisons Information 2011. [En ligne] <http://www.toxinz.com/Spec/2365716#secrefID0E45BI> (consulté le 2012-04-30).

- 24) Cole JB, Stellpflug SJ, Ellsworth H, Harris CR. Reversal of quetiapine-induced altered mental status with physostigmine: a case series. *Am J Emerg Med* 2011 Jul 28.
- 25) Alexander J. Delirium as a symptom of quetiapine poisoning. *Aust N Z J Psychiatry* 2009 Aug;43(8):781.
- 26) Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am J Emerg Med* 2009 Jun;27(5):607-16.
- 27) Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *Ann Pharmacother* 2009 Apr;43(4):785-91.
- 28) El-Gaaly S, St JP, Dunsmore S, Bolton JM. Atypical neuroleptic malignant syndrome with quetiapine: a case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2009 Oct;29(5):497-9.
- 29) Dan A, Bharadwaj R, Grover S. Neuroleptic malignant syndrome with use of quetiapine in mental retardation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009 Apr;63(2):255-6.
- 30) Khan KH, Tham TC. Neuroleptic malignant syndrome induced by quetiapine overdose. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008 Mar;69(3):171.
- 31) Smith RP, Puckett BN, Crawford J, Elliott RL. Quetiapine overdose and severe rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol* 2004 Jun;24(3):343.
- 32) Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 2009 Feb;64(2):191-4.

## RETOMBÉES DES MISES À JOUR DE LA LISTE DES MÉDICAMENTS DANGEREUX DU NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH)

### **Delphine Merger, candidate au D. Pharm.**

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

### **Cynthia Tanguay, B. Sc, M. Sc.**

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

### **Jean-François Bussièrès, B. Pharm., M. Sc, MBA, FCSHP**

Chef, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine et Professeur titulaire de clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

## Introduction

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) est l'institut fédéral américain habilité à faire des recherches et à établir des recommandations pour la prévention des maladies et des accidents professionnels. En septembre 2004, le NIOSH a lancé une alerte pour la prévention de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans les établissements de santé.<sup>(1)</sup> Cette alerte recommandait des mesures de prévention pour la manipulation des médicaments réputés comme dangereux pour les travailleurs du secteur de la santé et des services sociaux et comportait une liste de 136 médicaments dangereux.

Au Québec, en réponse à cette alerte, l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur des affaires sociales (ASSTSAS) a mis en place un comité composé de professionnels de la santé chargé d'établir des recommandations pour travailler de façon sécuritaire avec les médicaments dangereux. Résultat de cette collaboration, le Guide de prévention sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux a été publié en 2008.<sup>(2)</sup> Les mesures recommandées dans ce guide s'appliquent aux médicaments dangereux, tels que définis par le NIOSH.

La liste a été révisée une première fois en 2010, menant à l'ajout de 21 médicaments.<sup>(3)</sup> Le NIOSH publiera prochainement une nouvelle révision menant à l'ajout de 12 médicaments supplémentaires. Chaque révision de la liste touche de nombreux professionnels de la santé impliqués dans le circuit du médicament, notamment les pharmaciens, les médecins, les infirmières ainsi que toutes les personnes pouvant manipuler ces médicaments.

L'objectif de cet article est de présenter les dernières mises à jour de la liste des médicaments dangereux du NIOSH et de discuter des répercussions pratiques en pharmacie communautaire et hospitalière.

### Santé et sécurité au travail

#### Québec

La Loi sur la santé et la sécurité du travail a été adoptée en 1979.<sup>(4)</sup> Elle porte sur la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Dans les annexes du Règlement sur la santé et la sécurité au travail associées à cette loi, on trouve plusieurs informations sur les substances retrouvées dans le milieu du travail, par exemple les valeurs d'exposition admissibles de certains contaminants de l'air.<sup>(5)</sup>

En ce qui concerne le milieu de la santé, il n'existe actuellement pas de définition juridique canadienne de médicaments dangereux. Néanmoins, il existe de nombreuses sources d'informations concernant les substances dangereuses rencontrées dans le travail; par exemple, le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) donne des informations sur l'utilisation sécuritaire des matières dangereuses dans les milieux de travail canadiens par des fiches signalétiques, d'étiquetage des produits et de programmes de formation destinés aux travailleurs.<sup>(6)</sup> Le service du répertoire toxicologique (RepTox) de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) donne également des renseignements sur les matières dangereuses utilisées dans le milieu du travail, par exemple, au niveau de l'identification, des propriétés toxicologiques et de la classification selon le SIMDUT. L'ASSTSAS informe aussi les travailleurs sur la santé et la sécurité au travail. Cette association québécoise propose des formations et participe à des travaux de recherche tels que le Guide de prévention sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. L'Ordre des pharmaciens du Québec informe les pharmaciens notamment par les bulletins d'informations professionnelles. En mai 2010, l'Ordre a publié un bulletin sur la manipulation des médicaments dangereux en pharmacie, principalement en milieu communautaire.<sup>(7)</sup>

En outre, des renseignements sur les risques inhérents aux médicaments dangereux sont disponibles dans les monographies des produits. La monographie d'un médicament est un document scientifique produit par le fabricant, selon des lignes directrices de Santé Canada, qui décrit ses propriétés, ses indications et son mode d'emploi. Elle contient tout autre renseignement (p. ex., les études toxicologiques) pour une utilisation sûre, efficace et optimale de chaque médicament.<sup>(8)</sup> Ces monographies se retrouvent notamment dans le Compendium des produits et spécialités (CPS - version papier et en ligne) publié par l'Association des pharmaciens du Canada et dans la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Il faut savoir qu'une monographie plus détaillée que celle publiée dans le CPS est souvent disponible auprès du fabricant.

Les fiches signalétiques par médicament et produits chimiques, de type *Material Safety Data Sheet* (MSDS), donnent également des renseignements sur les propriétés physiques, la toxicité, les effets sur la santé, les mesures d'aide d'urgence, la réactivité, le stockage, l'élimination, l'équipement de protection nécessaire ainsi que les mesures à prendre en cas de fuite accidentelle. Les fiches signalétiques contiennent aussi des renseignements sur les méthodes de travail sûres et les mesures de précautions à prendre lors de la manipulation du produit concerné.

### **États-Unis**

Aux États-Unis, l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) fait partie du ministère du Travail; elle est chargée de créer et de faire appliquer les lois pour assurer la sécurité des travailleurs. Contrairement à l'OSHA, le NIOSH n'est pas un organisme d'application. Le NIOSH est un organisme de recherche. Il crée des normes qui sont généralement incorporées aux règlements de l'OSHA qui est tenue de les faire appliquer.

La définition de médicament dangereux utilisée par le NIOSH est basée sur la définition donnée par l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) en 1990.<sup>(9)</sup> Le NIOSH emploie le terme de médicament dangereux lorsque le médicament présente une ou plusieurs caractéristiques suivantes :

- ◆ cancérogène : substances susceptibles de favoriser ou provoquer le développement d'un cancer;
- ◆ génotoxique : substances pouvant endommager le matériel génétique et provoquer des mutations;
- ◆ toxique pour la reproduction : substances ayant un effet sur la fertilité;
- ◆ toxique pour un organe : substances ayant un effet toxique sur un organe ou sur la santé;
- ◆ tératogène : substances susceptibles de provoquer des malformations congénitales par action sur l'embryon;
- ◆ substances dont la structure et la toxicité ressemblent à celles d'un autre médicament dangereux.

### **À propos de la liste de médicaments dangereux du NIOSH**

#### ***Un comité d'experts***

En 2004, 35 auteurs ont contribué à la publication d'une première alerte pour la prévention de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans les établissements de santé. Les auteurs provenaient de différents milieux industriels (c.-à-d. fabricants) et professionnels (c.-à-d. employés de NIOSH, d'universités américaines et d'associations incluant l'ASHP). Les objectifs de l'alerte étaient de présenter les risques associés à la manipulation des médicaments dangereux, de donner des recommandations pour une manipulation sécuritaire et d'établir une liste de médicaments dangereux.

Cinq cas d'exposition ont été rapportés dans l'alerte initiale afin d'illustrer concrètement les risques d'exposition professionnelle soit :

1. une infirmière exposée à de la carmustine,
2. une pharmacienne qui a développé un cancer pouvant être relié à sa pratique professionnelle bien que la relation de cause à effet n'ait pas été établie dans la littérature et dans ce cas,
3. une infirmière d'oncologie qui a développé un asthme allergique,

4. un dysfonctionnement de l'enceinte de préparation ayant entraîné une augmentation de biomarqueurs génétiques chez le personnel et,
5. un aide-soignant ayant développé à deux reprises des réactions allergiques après avoir manipulé l'urine de patients qui avaient reçu de la vincristine et de la doxorubicine.

Pour établir la liste des médicaments dangereux, les auteurs se sont référés à cinq sources documentaires à savoir :

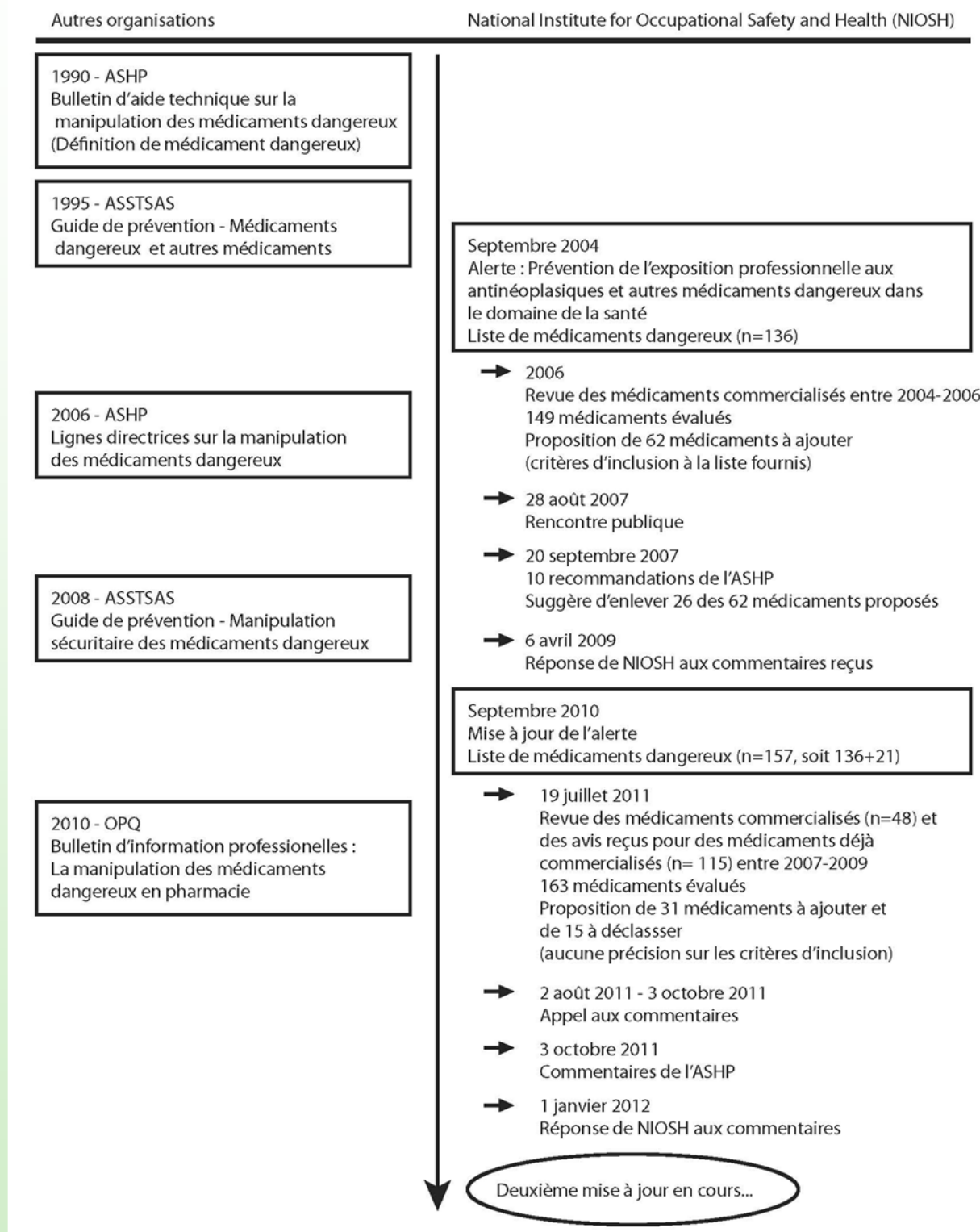
1. les fiches MSDS des fabricants,
2. les monographies approuvées par la Food and Drug Administration (FDA),
3. les avis de mises en garde provenant des fabricants, de la FDA et d'autres professionnels ou organisations,
4. les études et cas exposés publiés dans des journaux scientifiques et
5. les recommandations établies par d'autres organismes.

### ***Mise à jour***

La première liste de médicaments dangereux comptait 136 médicaments dangereux. Bien qu'une mise à jour de la liste eût été initialement prévue chaque année, devant l'ampleur de la tâche, la première mise à jour a été publiée en 2010. Vingt-et-un médicaments réputés dangereux ont été ajoutés à la liste initiale de 2004, pour un total de 157 médicaments dangereux.<sup>(10)</sup> En date de juin 2012, une seconde mise à jour de la liste est en cours de réalisation. À chacune des mises à jour, le NIOSH procède à une consultation publique et les documents disponibles comportent une proposition d'ajout de 31 nouveaux médicaments dangereux et le déclassement de 15 médicaments déjà inscrits à la mise à jour précédente.<sup>(11, 12)</sup>

La figure 1 (page suivante) présente les différentes étapes des mises à jour de la liste NIOSH.

**Figure 1 – Étapes des mises à jour de la liste des médicaments dangereux**



### **Consultations réalisées par le NIOSH**

Lors de chaque mise à jour, le NIOSH a fait appel aux commentaires publics. Lors de la première mise à jour, l'ASHP a fait part de ses commentaires dans une lettre datée du 20 septembre 2007. L'ASHP met en évidence les conséquences éventuelles sur les pratiques pharmaceutiques de l'ajout d'un médicament à la liste.<sup>(13)</sup> Dans cet écrit, l'ASHP expose ses dix points de vue concernant la mise à jour de la liste des médicaments dangereux et suggère de retirer 26 des 62 médicaments proposés. Cette lettre a sans doute contribué au fait que la première mise à jour n'ait été publiée qu'en 2010. Finalement, seulement quatre de ces 26 médicaments ont été ajoutés à la mise à jour 2010, à savoir la rasagiline mesylate, l'entécavir, la paroxétine hydrochloride et la rispéridone. Le 6 avril 2009, le NIOSH a publié sa réponse définitive aux commentaires reçus.<sup>(14)</sup>

Afin d'illustrer le processus de consultation et les points de vue proposés, nous résumons, ci-après, les commentaires d'une vingtaine de personnes ou associations qui ont répondu à cette consultation. Les commentaires sont disponibles en ligne.<sup>(15)</sup>

- ◆ Un représentant de l'Indiana University Health a demandé au NIOSH que les statines, les benzodiazépines, les antiépileptiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antiarythmiques, la tétracycline et les antipsychotiques ne soient pas ajoutés à la liste 2012. Ces médicaments devraient être ingérés en très grande quantité par les travailleurs pour être considérés comme dangereux. NIOSH répond que les statines ne seront pas ajoutées à la liste de médicaments dangereux compte tenu de la dose nécessaire à l'exposition pour être réputée dangereuse.
- ◆ Un représentant de Bristol Myers Squibb détenteur de l'avis de conformité de l'efavirenz a demandé à ce que ce médicament ne soit pas ajouté à la liste 2012 étant donné qu'il fallait de hautes doses pour être toxiques. NIOSH répond que l'efavirenz ne sera pas ajouté à la liste de médicaments dangereux compte tenu des données fournies par le fabricant.
- ◆ Un représentant de Televance, fabricant du televancin, a demandé à ce que ce médicament ne soit pas ajouté à la liste de 2012 étant donné que des doses élevées étaient nécessaires pour être toxiques et qu'il était impossible que ces doses soient absorbées par exposition professionnelle. NIOSH répond qu'il a considéré les données, mais maintenu le televancin à la liste.
- ◆ Un représentant de l'ASHP recommande au NIOSH de classer différemment la paroxétine, l'acide valproïque, la carbamazépine et le nilotinib lorsque le risque se porte à une population spécifique (c.-à-d. les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées) afin d'appliquer les mesures de précautions seulement à ces personnes et non à tous les travailleurs. NIOSH répond qu'il désire conserver une seule liste de médicaments dangereux et ne souhaite pas faire de sous-catégories de médicaments dangereux.
- ◆ Ainsi, en suivi aux commentaires reçus, NIOSH a décidé de ne pas ajouter à la liste 2012 les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pitavastatine, simvastatine), l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (efavirenz), un antiépileptique (rufinamide).

### ***Portait de la liste de médicaments dangereux de 2004 à 2012***

La liste de médicaments dangereux de 2004 comprenait 136 médicaments, celle de 2010 en comprenait 157 et celle de 2012 pourrait en contenir 173. Cent dix-neuf médicaments sont communs aux trois listes. Dans la liste de 2004, on trouvait 89/136 (65 %) agents cytotoxiques (classe AHFS 10:00), 101/157 (74 %) en 2010 et 103/173 (76 %) en 2012. En ce qui concerne les agents anti-infectieux (classe AHFS 8:00), on en trouvait 8/136 (6 %) en 2004, 9/157 (7 %) en 2010 et 11/157 (8 %) en 2012. Les médicaments du système nerveux central (SNC) (classe AHFS 28:00) présentent la croissance la plus importante puisque la liste de 2004 ne contenait aucun médicament de cette classe, contre quatre médicaments sur 157 (3 %) en 2010 et 13 médicaments sur 173 (10 %) en 2012. Il y a donc trois fois plus de médicaments appartenant à cette classe en 2012 qu'en 2010. Le tableau 1 (page suivante) présente le nombre de médicaments par classe thérapeutique AHFS retrouvés dans les listes des médicaments dangereux de 2004 et de 2010 et dans la liste préliminaire de 2012.

**Tableau 1 – Nombre de médicaments dangereux selon la classe AHFS dans les listes de médicaments dangereux de 2004, 2010 et de 2012 (liste préliminaire)**

Classe selon l'American Hospital Formulary Service (AHFS)		Nombre de médicaments inclus dans la liste		
		2004	2010	2012*
10:00	Antinéoplasiques	74	88	89
10:00	Antinéoplasiques sodiques	1		
10:00	Antinéoplasiques (inhibiteurs des récepteurs de la GnRH)			1
12:16.04.04	Alpha-bloquants non sélectifs			1
20:16	Hématopoiétiques			1
24:04.04	Antiarythmiques			1
24:06.08	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase			2
24:12.92	Vasodilatateurs		1	2
28:12.08	Benzodiazépines			1
28:12.92	Divers anticonvulsivants		1	6
28:16.04.20	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine		1	2
28:16.08.04	Antipsychotiques atypiques		1	2
28:36	Antiparkinsoniens		1	1
28:36.20.04	Dérivés de l'ergot agonistes des récepteurs de dopamine			1
52:04.06	Antiviraux	2	1	1
68:04	Corticostéroïdes			1
68:08	Androgènes	3	3	3
68:12	Anovulants	2	2	2
68:16.04	Oestrogènes	6	6	5
68:16.12	Oestrogènes agonistes-antagonistes	1	1	1
68:18	Gonadotrophines	4	4	4
68:32	Progestatifs	1	2	2
76:00	Ocytociques	4	4	4
8:12	Antibiotiques	1		
8:12.08	Antibactériens		1	1
8:12.24	Tétracyclines			1
8:12.28.16	Glycopeptides			1
8:18	Antiviraux	4		
8:18.08.16	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			1
8:18.32	Antiviral nucléosidique		5	5

**Tableau 1 – Nombre de médicaments dangereux selon la classe AHFS dans les listes de médicaments dangereux de 2004, 2010 et de 2012 (liste préliminaire) (suite)**

Classe selon l'American Hospital Formulary Service (AHFS)		Nombre de médicaments inclus dans la liste		
		2004	2010	2012*
8:18:08	Antirétroviraux	1	1	1
8:30.92	Antiprotozoaires		1	
8:40	Anti-infectieux divers	2	1	1
80:12	Vaccins	1	1	1
84:92	Peau et muqueuses, divers		3	3
84:36	Divers agents peau et muqueuses	3	1	1
84:16	Stimulants croissance et prolifération	1	2	2
88:04	Vitamine A			1
91:44	Divers agents thérapeutiques (agents immunosuppresseurs)			1
92:00	Autres médicaments (agents immunosuppresseurs)	2	2	2
92:00	Autres médicaments (antagoniste de la GnRH)	2		
92:00	Autres médicaments (inhibiteur de la 5-alpha réductase)	2		
92:00	Autres médicaments (antinéoplasique)	1		
92:00	Autres médicaments (immunomodulateur)	1		
92:00	Autres médicaments (immunosuppresseur)	2		
92:00	Autres médicaments (inhibiteur de la mitose)	1		
92:08	Autres médicaments (inhibiteur de la 5-alpha reductase)		2	2
92:16	Autres médicaments (antigoutteux)		1	1
92:20	Autres médicaments (modificateur de la réponse biologique)		2	2
92:24	Inhibiteurs de la résorption osseuse			1
92:36	Autres médicaments (antinéoplasique)		1	1
92:40	Autres médicaments (antagoniste de la GnRH)		2	2
92:44	Autres médicaments (immunosuppresseur)		3	3
Non classé AHFS			2	2
Non classé AHFS (antinéoplasique)		13	9	3
Non classé AHFS (oestrogène synthétique non stéroïdien)		1	1	1
<b>Total</b>		<b>136</b>	<b>157</b>	<b>173</b>

\* La liste de 2012 est une liste préliminaire.

### À propos de la classe de médicaments du SNC

Afin d'explorer les retombées pharmaceutiques de l'ajout d'un médicament à la liste de médicaments dangereux, nous présentons de façon plus détaillée des données relatives à la classe thérapeutique des médicaments du SNC.

La liste de 2010 comportait quatre médicaments appartenant à la classe des médicaments du SNC, classe AHFS 28:00 soit la paroxétine HCl, la rasagiline, la rispéridone et le zonisamide. Neuf médicaments appartenant à cette classe (c.-à-d. le clonazépam, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la rufinamide, l'acide valproïque/divalproate de sodium, le vigabatrin, la paroxétine mésylate, le ziprasidone HCl, la cabergoline) étaient dans les propositions de la seconde mise à jour de la liste des médicaments dangereux. Après les commentaires publics reçus en 2011, le NIOSH a décidé de retirer le rifunamide de la liste au vu des données apportées par le fabricant. Les douze autres médicaments sont couramment utilisés en pharmacie communautaire et en établissement de santé. Selon l'ASHP, classer ces médicaments dans la catégorie médicaments dangereux risque d'avoir d'importants impacts économiques et pratiques. En effet, pour la manipulation des médicaments dangereux non injectables, l'ASHP recommande l'utilisation d'équipement (enceinte de préparation de classe I) afin d'éviter la dispersion de poudre pendant le broyage ou le fractionnement des comprimés.<sup>(16)</sup> Plusieurs intervenants ont interpellé le NIOSH à propos de l'écrasement des comprimés aux fins d'administration par sonde ou autrement. Certains intervenants ont mis en évidence le fait que certains de ces médicaments du SNC (p. ex., le clonazépam, le ziprasidone) ont été ajoutés à la liste de médicaments dangereux et pas d'autres médicaments appartenant à la même classe thérapeutique (p. ex., la fluoxétine n'a pas été ajoutée, mais fait partie de la même classe que la paroxétine).

#### ***Le cas de la paroxétine***

Dans une étude descriptive de cohorte rétrospective menée entre 2005 et 2009 chez les adultes québécois assurés par le régime public d'assurance médicaments à l'aide des données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), on y note que la prévalence de l'usage des antidépresseurs est passée de 13,3 % en 2005 à 14,4 % en 2009.<sup>(17)</sup> Ainsi, la manipulation d'antidépresseurs en pharmacies communautaires est importante et en hausse au Québec. Compte tenu de cette hausse et de la controverse entourant l'ajout de la paroxétine à la liste de médicaments dangereux de 2010, nous présentons les données primaires utilisées par les experts pour attribuer un ou plusieurs des cinq critères relatifs aux médicaments dangereux.

La paroxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Cette molécule est très lipophile et diffuse largement dans l'organisme.<sup>(18)</sup> Selon les critères du NIOSH, la paroxétine est classée comme un médicament dangereux pour ses effets potentiellement cancérogènes et de toxicité pour la reproduction. Selon la FDA, elle est classée dans la catégorie de risque D en cas de grossesse, signifiant qu'il existe des évidences positives de risque pour le fœtus humain, mais les bénéfices d'un emploi chez la femme enceinte peuvent être acceptables malgré ce risque. Dans la monographie du produit de la paroxétine, on trouve les éléments suivants : « concernant la carcinogénicité, on a observé une augmentation significative des

hépatomes malins chez les souris mâles à la dose de 1 mg/kg par jour. (...) concernant la toxicité sur la reproduction, la paroxétine a provoqué une altération de la fonction reproductrice chez le rat lorsqu'elle était administrée à des doses de 15 et de 50 mg/kg. Cette toxicité peut s'expliquer par le fait que la sérotonine et les modulateurs de cette amine affectent la fonction reproductrice des animaux ». Aucun effet tératogène et immunotoxique n'a été décrit dans la monographie.

Les ISRS ont fait l'objet de plusieurs études sur les effets toxiques pendant la grossesse et jusqu'à présent, seule la paroxétine serait associée à une augmentation de risque de malformations, notamment cardiovasculaire. Le risque absolu global de malformations congénitales serait estimé à 4 % comparativement à 3 % pour la population générale.<sup>(19)</sup> Le tableau 2 présente les éléments disponibles sur lesquels le comité expert du NIOSH s'est référé pour classer la paroxétine parmi les médicaments dangereux.<sup>(20)</sup>

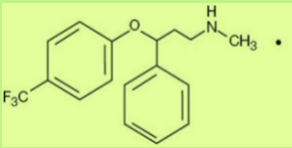
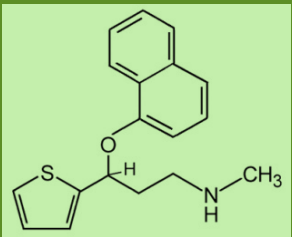
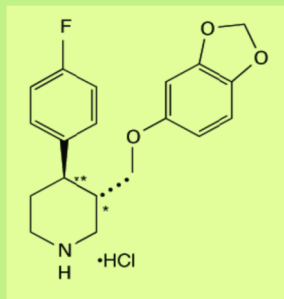
**Tableau 2 – Éléments justificatifs du classement de la paroxétine parmi les médicaments dangereux<sup>(22)</sup>**

<p><b>L'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse augmente le risque d'anomalies cardiaques<sup>(23)</sup></b></p> <p>La paroxétine est un des ISRS les plus documentés au cours de la grossesse avec 7500 cas d'expositions rapportés dans la littérature. Deux méta-analyses ont été réalisées pour statuer sur l'exposition au cours du premier trimestre et le risque d'anomalies cardiaques. Les résultats de ces deux méta-analyses diffèrent. O'Brien et collab. ont mené une méta-analyse en 2008. Sur les neuf études incluses, ils concluent que l'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse n'augmente pas le risque de malformations cardiaques.<sup>(24)</sup> Wurst et collab. ont mené une méta-analyse en 2010. Cette méta-analyse inclut 20 études. Ils concluent qu'il y a augmentation du risque de malformations cardiaques.<sup>(25)</sup></p>	<p><b>L'exposition à 1/6 de la dose maximale de paroxétine recommandée chez l'humain pendant l'allaitement augmente la mortalité chez les bébés rats pendant les quatre premiers jours d'allaitement</b></p> <p><b>L'exposition à la paroxétine augmente les tumeurs lymphoréticulaires (ganglions) chez les rats mâles</b></p> <p><b>L'exposition à 2,9 fois la dose recommandée chez l'humain réduit le taux de grossesse chez les rates</b></p> <p>Ces trois derniers points ne sont pas retrouvés dans la monographie du produit, et aucune référence n'apparaît dans le document du NIOSH les concernant.</p>
<p><b>L'exposition à la paroxétine au cours du troisième trimestre de grossesse entraîne des facteurs de comorbidités (c.-à-d. détresse respiratoire, hypertension pulmonaire chez le nouveau-né)</b></p> <p>Costei et collab. ont rapporté 55 cas de nouveaux-nés qui avaient été exposés à la paroxétine pendant le troisième trimestre de la grossesse. Sur les 55 nouveaux-nés, 12 présentaient des complications. Neuf sur 12 présentaient une détresse respiratoire, 2/12 une hypoglycémie et 1/12 une jaunisse.<sup>(26)</sup> Pryse-Phillips et collab. rapportaient en 2003 que l'exposition aux ISRS n'était pas toujours bien documentée.<sup>(27)</sup></p>	<p><b>L'exposition à la paroxétine est associée à l'augmentation d'un marqueur de cancer</b></p> <p>On retrouve également dans la littérature un cas rapporté en Turquie qui impliquerait la paroxétine dans l'augmentation d'un marqueur de cancer colorectal, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).<sup>(28)</sup> De plus, deux cas de nécrose de l'épiderme chez des patients traités par de la paroxétine ont également été rapportés dans la littérature.<sup>(29, 30)</sup></p>

Au vu de l'ensemble de ces données, la paroxétine a été classée comme médicament dangereux. Le comité a retenu comme motifs d'inclusion à la liste, l'augmentation du risque d'anomalies cardiaques après une exposition pendant le premier trimestre de grossesse, l'augmentation du risque de malformations congénitales, ainsi que de nombreuses complications après une exposition pendant le troisième trimestre de grossesse.<sup>(20)</sup> Ces motifs soutiennent le risque de toxicité pour la reproduction; toutefois, parmi les données publiées du NIOSH, nous n'avons pas été en mesure de retracer les motifs relatifs au risque de cancérogénicité. Les hépatomes malins chez les souris mâles décrits dans la monographie en sont-ils à l'origine?

À titre indicatif, nous avons comparé les structures et données relatives aux risques de la fluoxétine, de la duloxétine et de la paroxétine. Ces trois antidépresseurs possèdent une amine secondaire. Si la duloxétine est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, la fluoxétine est similaire à la paroxétine et inhibe sélectivement le recaptage de la sérotonine spécifiquement. De cette comparaison, nous ne pouvons expliquer avec certitude les risques associés à la paroxétine et l'absence de risque similaire pour la fluoxétine et la duloxétine. Le tableau 3 (page suivante) illustre la structure chimique, le régime posologique suggéré et les données relatives à la toxicité.

Tableau 3 – Caractéristiques de trois inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : paroxétine, fluoxétine et duloxétine<sup>(31)</sup>

Antidépresseur	Structure chimique	Régime posologique quotidien	Toxicité selon la monographie canadienne du fabricant
<p>Fluoxétine</p> <p>(RS)-N-méthyl-3-phényl-3-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]propan-1-amine</p>		20 à 80 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Études de cancérogénicité : pas d'augmentation significative de l'incidence de tumeurs ni de mortalité chez les rats; aucun effet oncogène observé chez les souris (0,45; 2 et 9 mg/kg/jour)</li> <li>Études sur la tératogénicité : aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates (2;5;12,5 mg/kg/jour)</li> </ul>
<p>Duloxétine</p> <p>(+)-(S)-N-Methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine</p>		20 à 60 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Études de cancérogénicité : pas d'augmentation de l'incidence des néoplasmes chez les rats et souris (27 et 36 mg/kg/jour); incidence accrue des carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires attribués à une induction enzymatique chez les souris (144 mg/kg/jour)</li> <li>Études sur la tératogénicité : aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez les rats et les lapins (45 mg/kg/jour)</li> <li>Une toxicité dermique est identifiée</li> </ul>
<p>Paroxétine</p> <p>(-)-trans-5-(4-p-fluorophényl-3-pipéridylméthoxy)-1,3-benzodioxole chlorhydrate</p>		12,5 à 75 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Études de cancérogénicité : aucun pouvoir cancérogène n'a été mis en évidence chez des rats (1,5 et 20 mg/kg par jour); une augmentation des hépatomes malins s'est produite chez les souris mâles (1 et 5 mg/kg)</li> <li>Études sur la reproduction : altération de la fonction reproductrice du rat aux doses de 15 et 50 mg/kg</li> <li>Études sur la tératogénicité : aucun effet tératogène chez les rats et les lapins</li> </ul>

## Enjeux pharmaceutiques

Si la manipulation de formes orales et injectables de médicaments dangereux de type anti-néoplasique fait peu l'objet de controverses et est clairement balisée par les guides et lignes directrices de nombreux organismes, l'ajout croissant à la liste de médicaments dangereux de formes orales solides non utilisées en oncologie (p. ex., antidépresseurs, antiépileptiques, immunosuppresseurs, etc.) pose différents défis à la pratique pharmaceutique tant en officine qu'en établissement de santé. Doit-on séquestrer ces médicaments dangereux non anti-néoplasiques des autres? Doit-on se ganter lors de leur manipulation? Peut-on mettre ces formes orales solides dans les équipements de robotisation? Faut-il prévenir les patients et les tiers du risque lié à leur contact cutané possible? Doit-on traiter les déchets de ces médicaments différemment des autres médicaments non dangereux? C'est dans cette perspective que nous avons réalisé cette mise à jour et que nous proposons les recommandations qui suivent.

L'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) avait publié une communication sur le sujet en mai 2003.<sup>(21)</sup> La plupart des consignes ont été revues à la faveur de l'alerte NIOSH et du guide de prévention de l'ASSTSAS et le nouveau bulletin d'informations professionnelles de l'OPQ sur le sujet a été publié en 2010 (numéro 169). Afin de statuer sur les meilleures pratiques relatives aux formes orales solides de médicaments dangereux, nous avons regroupé au tableau 4 les recommandations de l'ASSTSAS (2008) et de l'OPQ (2010) de même que notre réflexion. Le tableau reprend la mise en forme thématique du guide de l'ASSTSAS.

**Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie**

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
<p><b>4. Mesures générales de prévention</b></p> <p>4.1.1 Identifier un responsable du programme de gestion préventive des dangers reliés à l'utilisation des médicaments dangereux au sein de l'établissement.</p> <p>4.1.4 Mettre sur pied un programme de formation continue et d'orientation</p> <p>4.1.6 Vérifier l'intégrité des contenants de médicaments dangereux tout au long du circuit du médicament.</p> <p>4.1.7 Porter des équipements de protection appropriés pour la manipulation des médicaments dangereux et des déchets cytotoxiques.</p>	<p><b>I. Outils de référence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il serait fort utile d'assigner un pharmacien, au sein de votre équipe, à la lecture de ce guide [Guide de l'ASSTSAS]; ce collègue pourrait, par la suite, déterminer les actions à entreprendre dans votre milieu, dont la formation à donner aux employés.</li> </ul> <p><b>III. Formation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les employés doivent recevoir, au moment de l'embauche, une formation leur permettant de reconnaître les médicaments qui nécessitent des précautions de manipulation, de conservation, de destruction de même qu'une formation sur la manipulation des médicaments dangereux, notamment les antinéoplasiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>S'assurer qu'un programme de formation clair et adapté à tout le personnel est en vigueur.</li> </ul>

**Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)**

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
<p><b>5. Réception et transport</b></p> <p>5.3.2 S'assurer que les contenants de livraison de médicaments dangereux provenant de fabricants et de distributeurs comportent une identification adéquate.</p> <p>5.3.4 Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de mention explicite, mais la section <b>IV Manipulation des médicaments dangereux</b> s'applique lors de toute manipulation, incluant la réception et le transport.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'assurer que le personnel qui réceptionne les produits est conscient de ce qu'il manipule; les médicaments dangereux non antinéoplasiques ne comportent généralement aucune mention spécifique (pas de sigle/pictogramme); le pharmacien doit avoir une liste des produits cibles et il est prudent de porter des gants au déballage et minimalement de se laver les mains dès le déballage complété.</li> </ul>
<p><b>6. Déballage et entreposage</b></p> <p>6.3.1 Aménager une zone de déballage et de nettoyage conforme limitant les risques d'exposition pour le manipulateur.</p> <p>6.3.2 Porter des éléments de protection adéquats.</p> <p>6.3.3 Mettre sur pied une procédure de déballage et de nettoyage</p> <p>6.3.4 Jeter de façon sécuritaire les contenants de livraison et les contenants de médicaments dangereux.</p> <p>6.3.5 Aménager une zone d'entreposage conforme limitant les risques d'exposition pour le manipulateur</p> <p>6.3.6 Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement accidentel.</p>	<p><b>III. Formation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (...) doivent être regroupés et rangés séparément des autres médicaments.</li> <li>• Pour les médicaments antinéoplasiques, les espaces de rangement doivent être identifiés clairement avec le symbole de danger « Cytotoxique ».</li> <li>• Identifier les autres médicaments de la liste du NIOSH avec une étiquette « Précaution ».</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mettre en place un système de rangement séparé et identifié; il apparaît souhaitable de regrouper tous les médicaments dangereux dans une zone distincte, visible qui facilite les précautions appliquées et l'entretien conforme.</li> </ul>
<p><b>8. Préparation des médicaments</b></p> <p>8.3.1 Porter des équipements de protection adéquate.</p> <p>8.3.5 Étiqueter adéquatement les médicaments dangereux en évitant la contamination microbienne et environnementale.</p> <p>8.3.6 Nettoyer les contenants de médicaments dangereux destinés à l'administration.</p> <p>8.3. Choisir un format de poubelle adéquat.</p> <p>8.3.9 Assurer une protection optimale pour les préparations non stériles de médicaments dangereux oraux.</p>	<p><b>IV. Manipulation des médicaments dangereux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le personnel professionnel et technique doit, au minimum, porter une paire de gants non poudrés (approuvés pour les manipulations d'antineoplasiques) pour effectuer le décompte des médicaments et pour manipuler les déchets dangereux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'assurer que le matériel est adéquat et disponible.</li> <li>• S'assurer que le personnel sait qu'il n'est pas recommandé de couper les médicaments dangereux.</li> <li>• S'assurer que vos équipements robotisés ne contiennent pas de médicaments dangereux.</li> </ul>

**Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)**

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
8.3.9.1 Le personnel exposé doit porter une blouse de protection et une paire de gants conformes pour les préparations non stériles de médicaments et deux paires de gants conformes pour les préparations topiques ou liquides.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porter une blouse de protection (jetable de préférence) fournit une protection additionnelle non négligeable au manipulateur et à son environnement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser un compte-pilule et des fournitures dédiées aux manipulations, incluant le décompte physique des formes orales.</li> </ul>
8.3.9.2 Une zone de travail devrait être délimitée et des équipements devraient être réservés pour la préparation de médicaments dangereux.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est fortement recommandé de (...) consulter et (...) appliquer [les recommandations de la section 8.3.9 du Guide de l'ASSTSAS].</li> </ul>	
8.3.9.3 La préparation des crèmes, onguents, solutions orales ainsi que l'écrasement de pilules de médicaments dangereux devraient se faire dans un environnement protégé (hotte de classe I ou de classe II).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le matériel utilisé pour la préparation des médicaments et produits dangereux (balance, compte-pilules, spatules, etc.) ne doit pas servir à la préparation d'autres médicaments.</li> </ul>	
8.3.9.4 Les équipements robotisés ne devraient pas être utilisés pour les comprimés de médicaments dangereux.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon le médicament à préparer, les préparations doivent être effectuées dans un environnement protégé, c'est-à-dire sous une enceinte de sécurité biologique (hotte à flux laminaire vertical, avec vitre de protection avant et évacuation de l'air vers l'extérieur) ou une hotte chimique avec évacuation d'air vers l'extérieur.</li> </ul>	
8.3.9.5 La pharmacie doit limiter les manipulations des médicaments dangereux par les autres professionnels de santé. Les doses unitaires de médicaments dangereux sous forme orale liquide devraient être préparées à la pharmacie dans une seringue orale prête à administrer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les préparations doivent se faire dans une salle à gradient de pression négatif pour éviter la contamination de l'entourage.</li> </ul>	
8.3.9.6 Le matériel utilisé pour la préparation de formes orales de médicaments dangereux doit être jeté dans les poubelles de déchets cytotoxiques.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le préparateur doit porter les vêtements de protection individuelle appropriés, notamment deux paires de gants (approuvés pour chimiothérapie), une blouse jetable, un masque, des lunettes de protection ou une protection faciale, des couvre-chaussures.</li> <li>• Il doit se laver les mains avec de l'eau et du savon avant et après le port de l'équipement de protection personnelle.</li> <li>• (...) il est recommandé de ne pas couper les médicaments dangereux.</li> <li>• La forme liquide du médicament, si elle est disponible, doit être privilégiée.</li> </ul>	

**Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)**

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les distributeurs automatisés ne doivent pas être utilisés pour compter les comprimés ou capsules de médicaments dangereux, de même que les ensacheuses et les autres équipements de robotisation permettant leur conditionnement.</li> </ul>	
<p><b>9. Transport et entreposage après la préparation</b></p> <p>9.3.1 Transporter les médicaments dangereux de manière à éviter la contamination de l'environnement en cas de bris.</p>	<p><b>III. Formation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(...) doivent être regroupés et rangés séparément des autres médicaments.</li> <li>Pour les médicaments antinéoplasiques, les espaces de rangement doivent être identifiés clairement avec le symbole de danger « Cytotoxique ».</li> <li>Identifier les autres médicaments de la liste du NIOSH avec une étiquette « Précaution ».</li> </ul> <p><b>V. Vente de médicaments dangereux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La livraison des seringues doit se faire dans un contenant rigide.</li> <li>(...) le pharmacien qui remet des seringues de médicaments cytotoxiques au patient doit s'assurer que ce dernier a bien reçu la formation (...) pour l'entreposage.</li> </ul>	
<p><b>10. Administration des médicaments</b></p> <p>10.3.8 Utiliser une technique d'administration qui limite les risques d'exposition – administration par voie orale.</p> <p>10.3.10 Utiliser une technique d'administration qui limite les risques d'exposition – administration par voie topique.</p> <p>10.3.15 Utiliser des politiques de retour à la pharmacie des médicaments non utilisés qui limitent la contamination.</p> <p>10.3.16 Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement accidentel.</p>	<p><b>V. Vente de médicaments dangereux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les fioles de produits injectables antinéoplasiques (comme celles de méthotrexate) ne doivent pas être vendues directement aux patients pour administration à domicile sans aucune préparation.</li> <li>Les pharmaciens doivent limiter les manipulations de médicaments dangereux par les autres professionnels de la santé ainsi que par les patients.</li> </ul>	

**Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)**

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
10.3.17 Établir des politiques et procédures pour réduire les risques d'exposition – administration à domicile.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des seringues, prêtes à administrer, avec un bouchon de type Luer-Lock, et une aiguille stérile emballée séparément, doivent être fournies aux patients.</li> <li>(...) le pharmacien qui remet des seringues de médicaments cytotoxiques au patient doit s'assurer que ce dernier a bien reçu la formation (...) pour la manipulation sécuritaire du médicament.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il n'existe pas de consensus sur les précautions à enseigner aux patients quant à l'utilisation de médicaments dangereux; l'utilisation de la mention PRÉCAUTION sur les étiquettes est suggérée par certains, mais elle ne peut avoir d'impact si elle n'est pas associée à un feuillet d'information; d'un point de vue pratique, les patients et leurs tiers (c.-à-d. parents, enfants, proches, etc.) ne devraient pas manipuler de doses à main nue et devraient laisser les doses dans les contenants originaux; l'utilisation de pilulier récupérable nécessite forcément un lavage approprié (eau/savon).</li> </ul>
<p><b>12. Gestion des déchets, de l'exposition accidentelle, des déversements et des retours</b></p> <p>12.3.1 Mettre en place des politiques et procédures concernant la gestion des déchets de médicaments dangereux.</p> <p>12.3.2 Mettre en place des politiques et procédures concernant la gestion des déchets cytotoxiques à domicile.</p> <p>12.3.3 Mettre en place des politiques et procédures concernant l'exposition accidentelle d'un travailleur.</p> <p>12.3.4 Mettre en place des politiques et procédures concernant la gestion d'un déversement accidentel.</p> <p>12.3.5 Mettre en place des politiques et procédures concernant l'envoi de médicaments dangereux.</p>	<p><b>IV. Manipulation des médicaments dangereux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les gazes contaminées utilisées pour le nettoyage et séchage doivent être jetées avec les déchets dangereux.</li> <li>Des gants doivent être portés durant le nettoyage des compte-pilules et ces derniers doivent également être détruits avec les déchets dangereux.</li> </ul> <p><b>VI. Destruction du matériel utilisé pour l'administration de médicaments dangereux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les déchets dangereux doivent être détruits dans des incinérateurs autorisés, à haute température.</li> <li>Ils ne doivent pas être jetés avec les déchets biomédicaux.</li> <li>Des contenants, portant clairement et visiblement le symbole de danger cytotoxique, doivent être utilisés pour les déchets dangereux cytotoxiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il n'existe pas de normes juridiques sur les déchets médicamenteux au Canada ou au Québec; toutefois, l'Ordre et l'ASSTSAS recommandent que les médicaments soient détruits par l'entremise de sociétés spécialisées qui ont recours à l'incinération; il est acceptable de disposer des formes orales solides de médicaments dangereux avec les autres déchets pharmaceutiques s'ils sont traités par une société spécialisée et qu'ils sont incinérés.</li> </ul>

**Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)**

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ainsi, les pharmaciens doivent avoir recours à une entreprise spécialisée dans la destruction des médicaments cytotoxiques ou des déchets biomédicaux cytotoxiques.</li> <li>• Les contenants et les pots ayant contenu des médicaments dangereux doivent aussi être éliminés avec les déchets dangereux.</li> </ul> <p><b>V. Vente de médicaments dangereux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (...) le pharmacien qui remet des seringues de médicaments cytotoxiques au patient doit s'assurer que ce dernier a bien reçu la formation (...) pour l'élimination des déchets produits.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À domicile, il faut encourager les patients à rapporter tout déchet pharmaceutique et particulièrement ceux de type médicaments dangereux.</li> </ul>
<p><b>13. Hygiène et salubrité</b></p> <p>13.3.1 Mettre sur pied un programme d'hygiène et de salubrité pour limiter l'exposition aux médicaments dangereux.</p> <p>13.3.2 Porter des équipements de protection adéquats.</p>	<p><b>IV. Manipulation des médicaments dangereux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les compte-pilules utilisés pour le décompte des formes orales solides de médicaments dangereux doivent être décontaminés et donc être nettoyés après chaque utilisation avec une gaze imbibée d'eau et de détergent (de type domestique ou un Wet-OnesMD), rincés avec une gaze imbibée d'eau, puis asséchés.</li> <li>• Des gants doivent être portés durant le nettoyage des compte-pilules.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'assurer que le personnel n'utilise pas l'alcool pour nettoyer les comptes pilules; l'alcool suffit à « désinfecter », mais n'est généralement pas suffisant pour diluer et nettoyer.</li> </ul>
<p><b>15. Surveillance environnementale, biologique et médicale</b></p> <p>15.3.2 Mettre en place un programme de surveillance environnementale.</p> <p>15.3.3 Mettre en place un registre des expositions accidentelles.</p> <p>15.3.4 Adopter des règles en ce qui concerne le retrait des travailleuses ou travailleurs exposés aux médicaments dangereux de type antinéoplasiques dans certaines situations.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune mention.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le programme de surveillance environnementale suggérée par l'ASSTSAS s'applique avant tout au réseau de la santé; nous avons réalisé récemment une étude auprès de 20 pharmacies communautaires au Québec et les résultats vous seront partagés à l'automne 2012. À la demande, un pharmacien d'officine peut contacter l'INSPQ pour obtenir une trousse et faire des prélèvements localement.</li> </ul>

### Conclusion

Cette revue documentaire met en évidence les retombées des mises à jour de la liste des médicaments dangereux du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Si certaines parties prenantes se questionnent sur la pertinence d'ajouter à la liste des formes orales solides en apparence sans risque (p. ex., les antidépresseurs, les antiépileptiques, etc.), les deux dernières mises à jour de la liste montrent que son contenu est susceptible d'augmenter au fil des années.

Forts de cette réflexion, nous retenons deux avenues :

1. Il incombe de ségréger les produits de cette liste et il apparaît irréaliste de se doter localement (au sein d'une pharmacie d'officine, au sein d'un établissement de santé, au sein d'une province, etc.) d'une liste « pertinente » tant la consultation des preuves est fastidieuse, difficile à analyser et à extrapoler chez l'humain. Personne ne peut prédire quel sera le niveau d'exposition d'un employé compte tenu du nombre d'heures travaillées, des mesures de protection en place, des déversements et contacts directs avérés, etc. Bien que notre démarche initiale ait eu pour objectif d'établir une liste précise de médicaments « réellement dangereux », force est de constater qu'il est plus prudent et réaliste de traiter tous les médicaments inclus à la liste comme dangereux. En quelques mots, ségréger les stocks pour être en mesure de les identifier et de les nettoyer adéquatement, porter des gants, réserver une zone de travail pour les manipulations, nettoyer adéquatement les équipements, informer suffisamment la clientèle apparaissent incontournables.
2. Par ailleurs, ne serait-il pas plus simple d'introduire des mesures de précautions universelles pour tout médicament et d'encourager un port de gants systématique, des vêtements dédiés au travail pour éviter la contamination croisée au domicile, d'assurer un entretien adéquat des surfaces de travail, de limiter la contamination croisée interpatients, etc.? Peut-être, mais il apparaît raisonnable de cibler la première avenue à court terme. Le pharmacien-propriétaire ou le chef de département de pharmacie a pour obligation d'informer et de protéger son personnel. Cette revue documentaire peut contribuer à ce transfert de connaissances auprès de la communauté pharmaceutique.

### 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](mailto:jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca)

### Références

- 1) NIOSH. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/> (consulté en 2012-04).
- 2) ASSTSAS. Guide de prévention pour la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, Montréal, Québec : Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales. 2008. [En ligne] <http://www.asstsas.qc.ca/publications/publications-specialisees/guides-de-prevention/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux.html> (consulté le 2012-05-08).
- 3) NIOSH. List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2010. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf> (consulté en 2012-04).
- 4) Loi sur la santé et sécurité du travail. [En ligne] [http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S\\_2\\_1/S2\\_1.html](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_2_1/S2_1.html) (consulté en 2012-03).
- 5) Règlement sur la santé et la sécurité au travail. [En ligne] [http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/S\\_2\\_1/S2\\_1R13.HTM](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/S_2_1/S2_1R13.HTM) (consulté 2012-03).
- 6) Centre Canadien d'hygiène et de sécurité au travail. SIMDUT – Généralités. [En ligne] [http://www.cchst.ca/oshanswers/legisl/intro\\_whmis.html](http://www.cchst.ca/oshanswers/legisl/intro_whmis.html) (consulté le 2012-05-11).
- 7) Ordre des pharmaciens du Québec. Bulletin d'informations professionnelles. La manipulation des médicaments dangereux en pharmacie, mai 2010, numéro 169.
- 8) Santé Canada. Monographies de produit. [En ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/index-fra.php> (consulté le 2012-05-11).
- 9) ASHP (American Society of Hospital Pharmacists). ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990 47:1033–1049.
- 10) NIOSH. Process for updating the list of hazardous drugs. 2007. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/105/> (consulté en 2012-03).
- 11) NIOSH. List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012: Proposed Additions and Deletions to the NIOSH Hazardous Drug List. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-190/0190-071911-document.pdf> (consulté le 2012-05-11).
- 12) NIOSH. List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012: Proposed Additions and Deletions to the NIOSH Hazardous Drug List-Charge to Reviewers. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-190/0190-010112-chargeToReviewers.pdf> (consulté le 2012-05-11).
- 13) ASHP. ASHP Recommends Evidence-Based Approach for Updating Hazardous Drug List. [En ligne] <http://www.ashp.org/menu/News/NewsCapsules/Article.aspx?id=99#> (consulté le 2012-05-14).

- 14) NIOSH. Summary of comments received through NIOSH. Docket with NIOSH responses. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-105-A/0105-A-040609-Summary.pdf> (consulté le 2012-05-11).
- 15) NIOSH. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/docket190.html> (consulté en 2012-03).
- 16) ASHP. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172–93.
- 17) INESS. Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes (janvier 2011). 2012. [En ligne] [http://www.iness.gc.ca/index.php?id=65&user\\_inessdoc\\_pi1%5Bcode%5D=FICHE&user\\_inessdoc\\_pi1%5Buid%5D=101&user\\_inessdoc\\_pi1%5BbackUrl%5D=index.php%253Fid%253D49%2526no\\_cache%253D1%2526user\\_inessdoc\\_pi1%25255Bannee%25255D%253D2011%2526user\\_inessdoc\\_pi1%25255Bterme%25255D%253Dantid%2525C3%2525A9presseurs%2526user\\_inessdoc\\_pi1%25255Bpointer%25255D%253D0%2526user\\_inessdoc\\_pi1%25255Bsubmit%25255D%253DAfficher&cHash=e5d04473c0cc6f941c1c7d7145b61342](http://www.iness.gc.ca/index.php?id=65&user_inessdoc_pi1%5Bcode%5D=FICHE&user_inessdoc_pi1%5Buid%5D=101&user_inessdoc_pi1%5BbackUrl%5D=index.php%253Fid%253D49%2526no_cache%253D1%2526user_inessdoc_pi1%25255Bannee%25255D%253D2011%2526user_inessdoc_pi1%25255Bterme%25255D%253Dantid%2525C3%2525A9presseurs%2526user_inessdoc_pi1%25255Bpointer%25255D%253D0%2526user_inessdoc_pi1%25255Bsubmit%25255D%253DAfficher&cHash=e5d04473c0cc6f941c1c7d7145b61342) (consulté en 2012-04).
- 18) GlaxoSmithKline. Monographie chlorhydrate de paroxétine. Révisée le 19 octobre 2010.
- 19) Källén B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. Reprod Toxicol. 2006 Apr;21(3):221-222.
- 20) NIOSH. NIOSH Response to Peer Review Comments. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/105-a/pdfs/ResponsetoPeer.pdf> (consulté en 2012-03).
- 21) OPQ, Fontaine, L. Manipulation des produits potentiellement dangereux en pharmacie communautaire, Informations professionnelles, n° 138, mai 2003, 5 pages.
- 22) NIOSH. NIOSH Response to Peer Review Comments. [En ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/105-a/pdfs/ResponsetoPeer.pdf> (consulté en 2012-03).
- 23) Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. Br J Clin Pharmacol. 2008 Nov;66(5):695-705.
- 24) O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, Einarson A, Koren G. Does paroxetine cause cardiac malformations? J Obstet Gynaecol Can. 2008 Aug;30(8):696-701.
- 25) Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Mar;88(3):159-70.
- 26) Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002 Nov;156(11):1129-32.
- 27) William Pryse-Phillips; Doris E. Yuen; Ba' Pham. Perinatal Outcome Following Third-Trimester Exposure to Paroxetine: An Alternative Interpretation. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(6):601.

- 28) Ceylan ME, Turkcan A, Ozer U. Paroxetine may cause increase in carcinoembryonic antigen (CEA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;65(12):1271.
- 29) Tudela E, Villier C, Mallaret M. Toxic epidermal necrolysis associated with paroxetine. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 May-Jun;31(3):297-298.
- 30) Ahmed R, Eagleton C. Toxic epidermal necrolysis after paroxetine treatment. *N Z Med J*. 2008 May 23;121(1274):86-9.
- 31) Micromedex. Comparative dosage table – selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrin reuptake inhibitors (selected). [En ligne] [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/1CED60/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/D2650E/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=9462&contentSetId=50&title=COMPARATIVE+DOSAGE+TABLE+-+SELECTIVE+SEROTONIN+REUPTAKE+INHIBITORS+AND+SEROTONIN-NOREPINEPHRINE+REUPTAKE+INHIBITORS+%28SELECTED%29&servicesTitle=COMPARATIVE+DOSAGE+TABLE+-+SELECTIVE+SEROTONIN+REUPTAKE+INHIBITORS+AND+SEROTONIN-NOREPINEPHRINE+REUPTAKE+INHIBITORS+%28SELECTED%29](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/1CED60/ND_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/D2650E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=9462&contentSetId=50&title=COMPARATIVE+DOSAGE+TABLE+-+SELECTIVE+SEROTONIN+REUPTAKE+INHIBITORS+AND+SEROTONIN-NOREPINEPHRINE+REUPTAKE+INHIBITORS+%28SELECTED%29&servicesTitle=COMPARATIVE+DOSAGE+TABLE+-+SELECTIVE+SEROTONIN+REUPTAKE+INHIBITORS+AND+SEROTONIN-NOREPINEPHRINE+REUPTAKE+INHIBITORS+%28SELECTED%29) (consulté le 2012-05-04).

