

Bulletin d'information toxicologique



VOLUME 31, NUMÉRO 2

Mai 2015

Sommaire

Le benzoate de dénatonium est-il utile à titre préventif?	1
Cigarette électronique : perspectives et santé publique.....	5
La pharmacothérapie de la dépendance au tabac chez la femme enceinte.....	9
Utilisation de la Diphotérine ou de l'Hexafluorine comme solution de décontamination topique ou oculaire....	13
Traitement de l'intoxication par la nicotine.....	29

Éditorial

Le benzoate de dénatonium est-il utile à titre préventif?

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

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

Le goût, c'est-à-dire l'interprétation sensorielle des molécules trouvées dans la cavité buccale, est déterminé par les papilles gustatives situées sur la langue, le palais, la gorge et le tiers supérieur de l'œsophage⁽¹⁾. Il y a au moins 13 récepteurs endogènes connus qui peuvent induire les cinq sensations gustatives primaires : sucrée, aigre, amère, umami (savoureuse) et salée⁽¹⁾. Le goût amer peut résulter de substances organiques à longue chaîne contenant de l'azote ou des alcaloïdes⁽¹⁾. Le seuil de stimulation des récepteurs amers est de plusieurs ordres de grandeur plus faible que celui des autres récepteurs du goût⁽¹⁾. Puisque le rejet des substances amères fait partie des mécanismes naturels de défense des humains et des animaux contre l'ingestion de substances potentiellement nocives, l'ajout d'un amérisant à certains produits, par mesure de prévention, est théoriquement intéressant⁽²⁾. En effet, depuis 1989, l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC) encourage les fabricants aux États-Unis à ajouter un amérisant aux produits domestiques et ménagers qui sont sous forme liquide et qui sont potentiellement toxiques, et d'en évaluer l'impact⁽³⁾. En 1991, l'American Academy of Veterinary and Comparative Toxicology (AAVCT) a fait une recommandation similaire⁽³⁾.

Structurellement apparenté à la lidocaïne, le benzoate de dénatonium a été synthétisé en 1958 lors de recherches menées en vue de découvrir de nouveaux anesthésiques locaux⁽⁴⁾. Il a été initialement commercialisé sous la marque Bitrex^{MD} jusqu'au milieu des années 1980, puis sous différentes marques génériques depuis la fin de son brevet⁽⁴⁾. Il s'agit d'un répulsif,

d'un dénaturant et d'un amérisant ayant un goût extrêmement amer et désagréable. Le benzoate de dénatonium serait décelé par le goût à une concentration aussi faible que 10 parties par milliard (ppb; ou 0,01 partie par million [ppm]) et serait considéré comme amer à une concentration de 50 ppb – 0,05 ppm⁽⁴⁾. Des tests toxicologiques montrent que ce produit est relativement non toxique, non mutagène et non irritant, et il ne pose aucun risque lorsqu'il est inhalé^(3,5). Des études ont également évalué son efficacité à titre d'amérisant chez l'humain^(2,4,6-8).

Des fabricants ont ajouté de leur plein gré du benzoate de dénatonium à certains de leurs produits : éthanol industriel, cosmétiques, parfums, lotions après-rasage, dissolvants pour vernis à ongles, vernis amer pour appliquer sur les ongles, rodenticides, herbicides, insecticides, répulsifs à animaux, produits ménagers, désinfectants, détergents, liquide lave-glace, antigels, peintures, solvants, vernis, encres d'imprimerie, etc. Un fournisseur de ce produit mentionne faire des affaires avec des clients dans plus de 66 pays⁽⁹⁾. Toutefois, si des études d'impact ont été réalisées, elles n'ont pas été publiées ou rendues publiques par les fabricants. De plus, aucune base de données ne permet de savoir quels produits contiennent du benzoate de dénatonium ou lesquels en sont exempts. Puisque cet amérisant est considéré comme un ingrédient inerte dans le produit auquel il est ajouté et qu'il s'y trouve en très faible concentration, les fabricants n'ont pas l'obligation de l'indiquer sur l'étiquette. Certains vont inscrire « Contient un amérisant », d'autres n'inscriront rien du tout.

Fait à noter, au Canada, les produits contenant du benzoate de dénatonium employés à titre de répulsif contre les animaux (ex. : pour les dissuader de manger les végétaux traités, de ronger des câbles) doivent être homologués en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires et de ses règlements d'application. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a réévalué ce produit en 2012 à la suite de la publication par des auteurs d'écrits s'interrogeant sur les risques réels pour les humains, les animaux et l'environnement (ex. : accumulation de benzoate de dénatonium dans l'environnement). Elle a alors jugé que « [...] *les produits contenant du benzoate de dénatonium ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement lorsqu'ils*

sont utilisés conformément au mode d'emploi révisé qui figure sur leur étiquette »⁽¹⁰⁾.

Depuis plusieurs années, des mesures législatives sont mises en place afin d'obliger des fabricants à ajouter un amérisant à certains de leurs produits. Au Royaume-Uni, le benzoate de dénatonium serait ajouté à des produits domestiques, des produits pour le jardin et des produits de l'industrie automobile depuis 1982⁽³⁾. Aux États-Unis, certains États (ex. : Oregon, Californie, Nouveau-Mexique, New York, Floride, New Jersey, Texas, Connecticut, Illinois et Géorgie) ont contraint des fabricants à ajouter du benzoate de dénatonium (30 à 50 ppm) à leurs produits destinés aux automobiles, s'ils contiennent 10 % v/v ou plus d'éthylène glycol – ex. : antigel, et des États ont également obligé des fabricants à en ajouter à leurs produits contenant 4 % v/v ou plus de méthanol – ex. : liquide lave-glace^(3,11-13). Au Canada, la Colombie-Britannique est la seule province ayant obligé des fabricants à se plier à une telle mesure qui est en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2011⁽¹⁴⁾. Dans cette province, l'ajout de benzoate de dénatonium (30 à 50 ppm) est limité aux produits destinés aux automobiles, contenant 10 % v/v ou plus d'éthylène glycol⁽¹⁴⁾. L'objectif principal de ces mesures législatives est de limiter les ingestions involontaires potentiellement létales, principalement par les enfants de moins de 6 ans et les animaux domestiques.

Peu d'études ont évalué l'efficacité des mesures législatives adoptées pour réduire la fréquence, le volume ou la gravité des ingestions potentiellement toxiques d'éthylène glycol ou de méthanol contenant du benzoate de dénatonium comme amérisant. Mullins et collab. ont évalué l'impact 8 ans avant et 8 ans après l'application du Toxic Household Products Act en Oregon – 1995⁽¹¹⁾. Leur revue rétrospective comprenait les rapports de coroners et les données du Oregon Poison Center concernant les expositions à l'éthylène glycol ou au méthanol chez les enfants de moins de 6 ans. Aucun de ces enfants ne serait décédé ou n'aurait présenté une toxicité importante avant ou après 1995. De leur côté, White et collab. ont publié deux revues rétrospectives. La première étude avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'ajout de benzoate de dénatonium aux produits antigel contenant de l'éthylène glycol sur les ingestions volontaires – intentions suicidaires suspectées ou confirmées⁽¹³⁾. Quant à la deuxième étude, elle visait à évaluer l'impact de l'ajout de benzoate de

dénatonium aux produits antigel contenant de l'éthylène glycol sur les ingestions involontaires pédiatriques – enfants de moins de 5 ans⁽¹²⁾. Leurs revues rétrospectives comprenaient les données de 1995 à 2005 provenant du National Poison Data System, et elles comparaient les données des États américains où une législation était adoptée à ceux où aucune législation n'était adoptée. La fréquence des ingestions comportant une intention suicidaire et des ingestions involontaires pédiatriques est demeurée inchangée en Oregon et en Californie. Dans les deux études, aucune différence significative n'a été étayée entre les deux groupes en ce qui concerne les conséquences médicales (aucun effet, effet léger, effet modéré, effet grave, décès); le volume médian ingéré; les traitements aux soins intensifs ainsi que le recours aux antidotes, à l'hémodialyse ou à l'intubation. Ces trois études montrent que les mesures législatives indiquées ci-dessus ne seraient pas justifiées, si on considère uniquement les données recueillies par les centres antipoison américains.

L'ajout d'un amérisant en vue de prévenir les empoisonnements comporte plusieurs limites. L'interprétation sensorielle du goût peut être différente d'une personne à l'autre et peut varier en fonction de l'âge, de la présence de maladies ou d'un trouble de l'alimentation, ou de la consommation récente ou simultanée de médicaments ou d'autres substances. De plus, le volume d'une première gorgée pouvant être assez considérable (10 ml chez les enfants de 6 à 12 ans; 17 ml chez les adolescents et les adultes), cette mesure préventive se limite donc aux substances légèrement ou modérément toxiques. Malgré la recommandation de l'AAPCC et de l'AAVCT selon laquelle tout fabricant ajoutant un amérisant à ses produits devrait en évaluer l'impact, peu d'études permettant d'en démontrer l'efficacité réelle ont paru. Les données publiées par les centres antipoison américains ne semblent pas justifier l'ajout d'un amérisant à l'éthylène glycol ou au méthanol. La conclusion qui ressort du présent texte demeure donc la même qui se répète depuis les années 1990; des études prospectives sont nécessaires, surtout si on instaure des mesures législatives, incluant une analyse comparative des risques et des bénéfices, de l'impact économique et de l'efficacité de la mesure préventive.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.gc.ca

Références

- 1) Chiang WK. Otolaryngologic principles. Dans : Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, rédacteurs. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10e éd. [En ligne]. McGraw-Hill Education; 2015 [cité le 15 avril 2015] Disponible : <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1163&Sectionid=65092139>
- 2) Jackson MH, Payne HA. Bittering agents: their potential application in reducing ingestions of engine coolants and windshield wash. *Vet Hum Toxicol.* 1995;37(4):323-6.
- 3) Neumann CM, Giffin S, Hall R, Henderson M, Buhler DR. Oregon's toxic household products law. *J Public Health Policy.* 2000;21(3):342-59.
- 4) Klein-Schwartz W. Denatonium benzoate: review of efficacy and safety. *Vet Hum Toxicol.* 1991;33(6):545-7.
- 5) Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report of the safety assessment of Alcohol Denat., including SD Alcohol 3-A, SD Alcohol 30, SD Alcohol 39, SD Alcohol 39-B, SD Alcohol 39-C, SD Alcohol 40, SD Alcohol 40-B, and SD Alcohol 40-C, and the denaturants, Quassin, Brucine Sulfate/Brucine, and Denatonium Benzoate. *Int J Toxicol.* 2008;27(Suppl 1):1-43.
- 6) Berning CK, Griffith JF, Wild JE. Research on the effectiveness of denatonium benzoate as a deterrent to liquid detergent ingestion by children. *Fundam Appl Toxicol.* 1982;2(1):44-8.
- 7) Schiffman SS, Gatlin LA, Frey AE, Heiman SA, Stagner WC, Cooper DC. Taste perception of bitter compounds in young and elderly persons: relation to lipophilicity of bitter compounds. *Neurobiol Aging.* 1994;15(6):743-50.

- 8) Sibert JR, Frude N. Bittering agents in the prevention of accidental poisoning: children's reactions to denatonium benzoate (Bitrex). *Arch Emerg Med.* 1991;8(1):1-7.
- 9) Bitrex. Bitrex.com [En ligne]. Édimbourg : Bitrex.; 2015 [cité le 15 avril 2015]. Disponible : <http://www.bitrex.com/fr>
- 10) Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Benzoate de dénatonium – Décision de réévaluation RVD2012-06. [En ligne]. Ottawa : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire; 2012 [cité le 15 avril 2015]. Disponible : http://publications.gc.ca/collections/collection_2012/sc-hc/H113-28-2012-6-fra.pdf
- 11) Mullins ME, Zane Horowitz B. Was it necessary to add Bitrex (denatonium benzoate) to automotive products? *Vet Hum Toxicol.* 2004;46(3):150-2.
- 12) White NC, Litovitz T, Benson BE, Horowitz BZ, Marr-Lyon L, White MK. The impact of bittering agents on pediatric ingestions of antifreeze. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(9):913-21.
- 13) White NC, Litovitz T, White MK, Watson WA, Benson BE, Horowitz BZ, et al. The impact of bittering agents on suicidal ingestions of antifreeze. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(6):507-14.
- 14) Antifreeze Regulation. Order in Council. no. 258 (31 mars 2009). Environmental Management Act, S.B.C. 2003, c. 53, s. 138 (2) (r) et 3 (d) [En ligne], Government of British Columbia; 2009 [cité le 15 avril 2015]. Disponible : <http://www.env.gov.bc.ca/epd/codes/antifreeze/index.htm>

Cas clinique

Cigarette électronique : perspectives et santé publique

Olivier Jacques-Gagnon, B. Sc. inf., CSPI
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec

Violaine Ayotte, candidate au baccalauréat en soins infirmiers
Infirmière, Centre antipoison du Québec

Martin Laliberté, M.D., M. Sc, FRCPC, FACMT
Urgentologue, Centre universitaire de Santé McGill
Consultant en toxicologie clinique, Centre antipoison du Québec
Président, Association canadienne des centres antipoison

Résumé

Le marché des cigarettes électroniques dans lesquelles on emploie de la nicotine liquide est en plein essor et représente une nouvelle problématique de santé publique. Toutefois, la loi canadienne sur les aliments et drogues ne permet pas la vente de produits contenant de la nicotine sans une autorisation commerciale préalable. Actuellement, les risques et les bienfaits de la cigarette électronique font l'objet d'un débat chez les experts, mais tous sont d'avis qu'une réglementation encadrant sa vente est nécessaire. D'ailleurs, plusieurs organismes ont émis des recommandations préconisant une meilleure réglementation des dispositifs électroniques et de la nicotine en solution liquide. C'est que la nicotine est une toxine qui possède un potentiel de toxicité systémique sévère et parfois létale.

Introduction

L'usage de la cigarette électronique est une problématique de santé publique en émergence au Québec, au Canada et dans le reste du monde^(1,2). La nette augmentation de sa popularité s'expliquerait par un accroissement de la publicité et une hausse des réseaux de distribution, ce qui la rendrait plus attrayante et plus accessible. Malgré des opinions divergentes au sujet des bienfaits et des risques de la cigarette électronique, les professionnels de la santé s'entendent pour affirmer qu'une réglementation est nécessaire. L'Organisation mondiale de la santé a d'ailleurs fait des recommandations en ce sens dans son rapport de 2014 sur les inhalateurs électroniques de nicotine⁽³⁾. Une augmentation de l'utilisation entraîne souvent une augmentation des expositions volontaires et involontaires. Le présent article décrit quelques cas

présumés d'intoxication répertoriés par le Centre antipoison du Québec (CAPQ), impliquant la cigarette électronique et de la nicotine liquide.

Description de cas

Cas 1

Le CAPQ reçoit un appel d'un centre hospitalier concernant un adolescent de 15 ans pesant 93 kg, qui aurait ingéré volontairement 22,5 ml de liquide à vapoter (*e-liquide*) contenant 18 mg/ml de nicotine. La dose totale équivaut à 405 mg, soit une dose possiblement ingérée de nicotine de 4,3 mg/kg. Les symptômes rapportés au moment de l'appel initial 3 heures postingestion se limitent à un vomissement. Lors du suivi effectué par le CAPQ 9 heures postingestion, les signes vitaux du patient sont normaux, soit une tension artérielle de 123/72 mm Hg, une fréquence cardiaque de 76 battements par minute (bpm), une fréquence respiratoire à 18/minute et une saturation périphérique en oxygène à 100 % à l'air ambiant. L'électrocardiogramme et les examens sanguins sont normaux et, compte tenu de l'évolution clinique favorable, le suivi prend fin.

Cas 2

Le CAPQ reçoit un appel d'un homme de 20 ans en bonne santé, utilisateur de la cigarette électronique. Lors de l'utilisation de son dispositif, il aurait reçu quelques gouttes de nicotine liquide de 12 mg/ml dans la bouche et sur les lèvres. Le jeune homme se plaint de vomissements, de palpitations et de céphalée; les symptômes auraient débuté de 20 à 30 minutes après l'exposition. Considérant ces symptômes, le CAPQ dirige le patient vers le centre hospitalier le plus près pour une évaluation médicale. Il transmet les recommandations d'évaluation et recommande une période d'observation minimale de 4 heures postexposition à l'infirmière du triage. Une bradycardie est observée pendant quelques minutes, associée avec une céphalée résiduelle. Après la période d'observation, le patient reçoit son congé alors que sa fréquence cardiaque est de 70 bpm.

Cas 3

Le CAPQ reçoit un appel d'un centre hospitalier concernant la tentative de suicide d'un homme de 29 ans pesant 89 kg, qui aurait ingéré le contenu de

4 bouteilles de 30 ml (chacune) de nicotine liquide utilisée dans les cigarettes électroniques. Les concentrations en nicotine des deux premières bouteilles étaient respectivement de 6 mg/ml et de 18 mg/ml, alors que les concentrations des deux dernières bouteilles étaient inconnues. En tout, l'homme aurait ingéré plus de 8 mg/kg de nicotine. À son arrivée au centre hospitalier moins d'une heure postingestion, le patient présente des symptômes de vomissements et d'étourdissements, sa tension artérielle est de 129/89 mm Hg et sa fréquence cardiaque est de 130 bpm. Aucune décontamination n'a été recommandée par le CAPQ, vu les vomissements spontanés et le risque d'aspiration pulmonaire avec le charbon de bois activé. Un traitement symptomatique est recommandé et, moins de 5 heures postingestion, le patient est redevenu asymptomatique.

Discussion

La sécurité des cigarettes électroniques et de la nicotine en solution liquide est un sujet d'actualité, tant pour les professionnels de la santé que pour le public. Plusieurs organismes dans le monde, dont les centres antipoison, tentent de répondre aux questions relatives à la sécurité et à l'efficacité de ces nouveaux dispositifs électroniques produisant de la fumée. Or, diverses questions demeurent actuellement sans réponse, entre autres choses, au sujet des effets possibles de l'usage quotidien des cigarettes électroniques à court, à moyen et à long terme; de l'exposition à la fumée secondaire et tertiaire⁽⁴⁾; des risques liés à la nicotine elle-même, du manque de réglementations, etc. Étant donné que des cas d'intoxications volontaires et involontaires similaires à ceux décrits ci-dessus surviennent de plus en plus fréquemment, l'adoption d'une réglementation fédérale ou provinciale devient nécessaire.

Le CAPQ pour sa part a noté une augmentation importante des expositions volontaires et involontaires en 2014-2015 par rapport aux années précédentes. En 2012, il a reçu 4 appels relativement à la cigarette électronique, 5 appels en 2013, et, en 2014, le nombre d'appels a grimpé à 47. Depuis janvier 2015, le centre a reçu 54 appels toutes expositions confondues.

En mars 2015, le neuvième rapport du Comité permanent de la santé a émis des recommandations sur l'établissement d'un cadre réglementaire en ce qui a trait à la cigarette électronique⁽⁵⁾. Il liste 14 recommandations

spécifiques sur l'encadrement législatif de la cigarette électronique et de ses produits connexes. Parmi ces dernières recommandations, plusieurs sont en lien avec la publicité visant les adolescents et les adultes de même qu'avec le faible contrôle de la qualité de la nicotine liquide et des dispositifs électroniques. Par ailleurs, la sécurité des contenants et des dispositifs contribuant à la protection des enfants en bas âge doit aussi être évaluée.

Il est important de rappeler que, comme le stipule l'avis de Santé Canada publié en 2009, aucune autorisation n'a été émise au Canada pour la vente de cigarettes électroniques dans lesquelles on emploie de la nicotine liquide⁽⁶⁾. Selon le Règlement sur les aliments et drogues, le commerce de liquides contenant de la nicotine est illégal sans une autorisation officielle. Par contre, malgré l'interdiction, les ventes sont en progression un peu partout au pays. La grande variabilité de la nicotine se trouvant dans le liquide des cigarettes électroniques⁽⁷⁾, et dans la fumée qu'elles produisent⁽⁸⁾, montre qu'il faut réglementer et surveiller la concentration des liquides de recharge de même que celle des dispositifs électroniques diffusant de la fumée. De plus, la disponibilité de la nicotine sous forme liquide dans les domiciles pose un risque d'intoxication grave non seulement chez les enfants⁽⁹⁾, mais aussi chez les adultes parmi lesquels un décès a été noté⁽¹⁰⁾.

De même, la plus grande accessibilité de la nicotine liquide devient une arme de plus pour les gens suicidaires. La nicotine est une toxine puissante qui crée une dépendance chez les utilisateurs chroniques, et une exposition importante à cette toxine pourrait produire une toxicité létale. Le problème avec les recharges de nicotine liquide est que leur concentration en nicotine peut être très élevée (supérieure à 100 mg/ml); l'utilisateur risque donc de développer de graves symptômes d'intoxication. Présentement, aucune assurance qualité ne permet de vérifier que la concentration de nicotine indiquée sur le contenant correspond au contenu exact.

Il convient de mentionner que certains rapports favorables à la cigarette électronique indiquent qu'elle pourrait être une bonne méthode d'aide à la cessation tabagique⁽¹¹⁾. Les effets de la fumée produite par les cigarettes électroniques sont probablement moins nocifs pour la santé que ceux de la cigarette régulière, et la

cigarette électronique pourrait donc permettre une bonne transition vers l'arrêt complet de la « mauvaise » habitude de fumer.

Même si les autres ingrédients contenus dans le liquide des cigarettes électroniques peuvent être moins néfastes que ceux présents dans la cigarette régulière, ils peuvent aussi poser des risques pour la santé et doivent être identifiés, testés et réglementés. La présence de formaldéhyde⁽¹²⁾, de composés organiques volatils et de particules de métaux est observée⁽¹³⁾. De plus, une étude animale sur des souris montre un affaiblissement du système immunitaire pulmonaire à la suite de l'exposition à la fumée de cigarettes électroniques⁽¹⁴⁾. Par ailleurs, l'ajout de saveurs attrayantes au liquide peut rendre la consommation plus séduisante chez une clientèle plus jeune, voire inciter une partie de cette clientèle à entamer la consommation de ces produits. D'autant plus que les risques que pourraient comporter ces saveurs artificielles n'ont pas été nécessairement bien étudiés au niveau pulmonaire⁽¹⁵⁾. Commencer à vapoter avec de la nicotine liquide peut créer une dépendance physique et psychologique et pourrait même amener certaines personnes à commencer à fumer des cigarettes contenant du tabac. Finalement, une réglementation concernant la conception d'un dispositif de cigarette électronique et de recharges de nicotine liquide sécuritaires est nécessaire pour éviter les expositions accidentelles chez les enfants qui seraient attirés par les saveurs ajoutées.

Conclusion

Le marché des cigarettes électroniques dans lesquelles on emploie de la nicotine liquide est en pleine expansion. Par conséquent, un cadre législatif strict doit être mis en place pour protéger la population. Plusieurs risques relatifs aux dispositifs électroniques sont évoqués et nécessitent une meilleure évaluation. Pour le moment, peu de cas de toxicité sévère ont été rapportés. Des hypothèses concernant l'absorption orale limitée et la décontamination rapide par vomissement ont été proposées et sont encore à l'étude. Par contre, il faudra s'attendre à une absorption accrue au niveau sublingual, cutané, pulmonaire et parentéral. Les risques de toxicité sévère, voire létale, sont toujours présents, et il faut que tous les professionnels de la santé demeurent vigilants. Actuellement, la loi interdit la vente de cigarettes électroniques contenant de la nicotine liquide, mais il est

facile de s'en procurer par Internet ou auprès de détaillants autonomes (dépanneurs, épicerie, centres de vapotage, etc.). Plusieurs experts considèrent malgré tout que la cigarette électronique est une bonne méthode de sevrage de la cigarette régulière et encouragent son utilisation. Lorsque la réglementation et le contrôle des cigarettes électroniques seront bien établis, il sera alors possible d'envisager l'utilisation de ce produit à des fins bénéfiques, par exemple comme aide à la cessation tabagique.

Toxiquiz

1. Quelle loi canadienne réglemente la nicotine contenue dans le liquide des cigarettes électroniques?

- A. Aucune loi.
 - B. Loi sur le tabac.
 - C. Loi sur les aliments et drogues.
 - D. Loi sur les licences d'exportation et d'importation.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Olivier Jacques-Gagnon
Pavillon Jeffery Hale
Centre antipoison du Québec
1270, chemin Sainte-Foy, 4^e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Czoli CD, Hammond D, White CM. Electronic cigarettes in Canada: prevalence of use and perceptions among youth and young adults. *Can J Public Health*. 2014;105(2):e97-e102.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. New CDC study finds dramatic increase in e-cigarette-related calls to poison centers. *CDC Newsroom* [En ligne]. 2014 [cité le 6 avril 2015]. Disponible : <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0403-e-cigarette-poison.html>

- 3) Organisation mondiale de la santé. Inhalateurs électroniques de nicotine. Rapport de l'OMS [En ligne]. Dans Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac : Conférence des Parties à la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac – Point 4.4.2 de l'ordre du jour provisoire, sixième session; 13 au 18 oct. 2014 ; Moscou (Fédération de Russie). 2014 [cité le 20 avril 2015]. Disponible : http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-fr.pdf
- 4) Goniewicz ML, Lee I, Electronic cigarettes are a source of thirdhand exposure to nicotine. *Nicotine Tob Res* 2015;17(2): 256-258.
- 5) Comité permanent de la Santé. Vapotage : vers l'établissement d'un cadre réglementaire sur les cigarettes électroniques. 9^e rapport. [En ligne]. Ottawa : Chambre des communes; 2015 [cité le 26 avril 2015]. Disponible : <http://www.parl.gc.ca/content/hoc/Committee/412/HESA/Reports/RP7862816/hesarp09/hesarp09-f.pdf>
- 6) Santé Canada. Avis – À toutes les personnes qui souhaitent importer, annoncer ou vendre des cigarettes électroniques au Canada [En ligne]. Santé Canada, mars 2009. No de dossier : 09-108446-55 [consulté le 20 avril 2015]. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/pol/notice_avis_e-cig-fra.pdf
- 7) Davis B, Dang M, Kim J, Talbot P. Nicotine concentrations in electronic cigarette refill and do-it-yourself fluids. *Nicotine Tob Res*. 2015; 17(2):134-141.
- 8) Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L, Nicotine levels in electronic cigarettes *Nicotine Tob Res* [En ligne]. 2013 [cité le 20 avril 2015];15(1):156-68. Disponible : <http://ntr.oxfordjournals.org/content/15/1/158.full.pdf>
- 9) Lowry JA. Electronic cigarettes: another pediatric toxic hazard in the home? *Clin Toxicol (Phila.)*. 2014;52(5):449-450.
- 10) Bartschat S, Mercer-Chalmers-Bender K, Beike J, Rothschild MA, Jübner M. Not only smoking is deadly: fatal ingestion of e-juice-a case report. *Int J Legal Med*. 2015;129(3):481-6.
- 11) Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(2):67-86.
- 12) Jensen RP, Luo W, Pankow, JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* [En ligne]. 2015 [cité le 17 avril 2015]; 372(4):392-4. Disponible : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1413069>
- 13) Saffari A, Daher N, Ruprecht A, De Marco C, Pozzi P, Boffi R, et al. Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: comparison of emission rates and secondhand exposure. *Environ Sci Processes Impacts*. 2014;16(10):2259-67.
- 14) Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim JH, Sudini K, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0116861.
- 15) Barrington-Trimis JL, Samet JM, McConnell R. Flavorings in electronic cigarettes: an unrecognized respiratory health hazard? *JAMA*. 2014;312(23):2493-4.

Critique d'un article d'intérêt

La pharmacothérapie de la dépendance au tabac chez la femme enceinte

Emily G. McDonald, M.D., FRCPC
Interniste, Centre universitaire de santé McGill

Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC, FAACT
Urgentologue et toxicologue médicale, Centre universitaire de santé McGill
Consultante en toxicologie clinique, Centre antipoison du Québec

Résumé

Cet article présente les données de l'étude de Berlin et collab. concernant l'utilisation thérapeutique des timbres transdermiques de nicotine chez les patientes enceintes. Cette étude randomisée, prospective et multicentrique a été réalisée en France chez 402 femmes enceintes. Elle avait pour objectif de quantifier les taux d'abstinence des mères faisant partie d'un premier groupe ayant reçu un traitement de substitution nicotinique au moyen de timbres transdermiques ou ceux d'un deuxième groupe n'ayant reçu aucun traitement, de même que de quantifier les poids moyens de naissance de leurs poupons. Les résultats obtenus n'ont pas permis de démontrer l'effet des timbres transdermiques de nicotine sur les paramètres mesurés.

Introduction

Encore aujourd'hui, plusieurs décès sont attribués au tabagisme. Le risque auquel s'exposent les femmes enceintes consommant des produits du tabac est moins bien connu, néanmoins, le tabagisme est associé à un faible poids à la naissance, à des maladies placentaires telles que le placenta prævia et le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, ainsi qu'à la mort fœtale⁽¹⁾.

La grossesse représente un moment idéal pour convaincre les femmes d'arrêter de fumer dans l'espoir de voir leur cessation tabagique se poursuivre au-delà de l'accouchement et de l'allaitement. Même si l'abstinence complète n'est pas atteinte, la réduction du nombre de cigarettes fumées est bénéfique, autant pour la mère que pour l'enfant à venir.

Le taux de rechute en deçà de 6 mois post-partum est élevé, et les raisons de ces rechutes sont multifactorielles. En effet, les femmes enceintes qui sont les plus susceptibles de maintenir leur abstinence au tabac sont celles qui ont moins de fumeurs dans leur entourage personnel et professionnel, et qui sont encouragées par les autres fumeurs lorsque ces derniers s'abstiennent de fumer devant elles. Or, ces efforts et ces encouragements semblent moins soutenus après l'accouchement⁽²⁾.

Les grandes fumeuses ne réussissent pas toujours à s'abstenir durant la grossesse uniquement à l'aide de soutien psychologique. C'est pour cette raison que les solutions de remplacement pharmacologiques s'adressent particulièrement à ce sous-groupe.

Par ailleurs, il est important de se poser des questions sur toutes les formes de nicotine possiblement consommées, incluant la nicotine potentiellement présente dans les cigarettes électroniques, étant donné que les campagnes publicitaires peuvent les proposer comme des solutions de remplacement sécuritaires.

Un récent article présente une revue des solutions de remplacement pharmacologiques les plus populaires, soit les timbres transdermiques, les gommes de nicotine, le bupropion et la varénicline⁽²⁾. Quant au présent article, il discute de l'étude randomisée de Berlin et collab. au cours de laquelle l'une de ces méthodes thérapeutiques, c'est-à-dire les timbres transdermiques de nicotine, a été analysée⁽³⁾.

Méthode

L'étude a été menée en France d'octobre 2007 à janvier 2013 dans 23 centres de maternité⁽³⁾. Elle était randomisée et à double insu, et elle comprenait un groupe témoin devant recevoir un placebo. Le ministère de la Santé en France a subventionné cette étude dans le cadre d'un concours de bourses de recherche en santé publique. Le recrutement s'est fait au moyen d'affiches informatives distribuées par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Les critères d'inclusion étaient : personne adulte, gestation entre 9 et 20 semaines, couverture par une assurance maladie, tabagisme d'au moins 5 cigarettes par jour et score de motivation à la cessation tabagique d'au moins 5 sur une échelle de 10, alors que les critères d'exclusion

étaient : refus de porter un timbre transdermique ou un timbre placebo; prise de neuroleptiques, d'antidépresseurs ou de tout autre anxiolytique en vue de traiter une maladie psychiatrique, présence d'une maladie de peau empêchant le port de timbres transdermiques, utilisation de tabac sous une autre forme que la cigarette, recours durant le mois précédant l'étude à une aide à la cessation tabagique telle que le bupropion ou la varénicline. Les participantes et le père de l'enfant, s'il était connu, ont signé un consentement écrit pour autoriser les chercheurs à obtenir les données du nouveau-né. Les participantes avaient 2 semaines après la première rencontre pour arrêter de fumer ou diminuer leur consommation à moins de 5 cigarettes par jour, ce qui était à ce moment un critère obligatoire en France pour être admissible à une thérapie de substitution nicotinique. L'intervention randomisée consistait à porter un timbre transdermique de nicotine. La dose de nicotine prescrite se trouvant dans les timbres chez les patientes randomisées de ce groupe d'intervention était ajustée pour donner une corrélation de 100 % avec l'estimation de la consommation tabagique antérieure. L'intervention par timbre transdermique débutait au moment où les participantes prenaient part à l'étude et se poursuivait jusqu'à leur accouchement. Plusieurs suivis ont été effectués : le premier, 2 semaines après la première visite afin de mesurer la concentration de cotinine salivaire; le deuxième, 2 semaines plus tard pour ajuster la dose du timbre transdermique; le troisième, 8 semaines après la cessation tabagique afin de mesurer de nouveau la concentration de cotinine salivaire; le quatrième, 12 semaines après l'abandon du tabac pour ajuster la dose au besoin. Par la suite, le suivi des participantes était assuré tous les mois jusqu'à l'accouchement.

Les responsables de l'étude se sont servis de timbres transdermiques diffusant de la nicotine durant 16 h à des doses de 10 ou de 15 mg (Nicorette^{MD}, McNeil, Johnson & Johnson inc. – Helsingborg, Suède), et ils ont également eu recours à des timbres placebos identiques. Les ajustements de dose ont été faits avec un facteur de conversion de 0,1, en fonction des résultats de concentration de cotinine salivaire et d'une estimation a priori que l'apport nicotinique d'une cigarette représente l'équivalent de 1 mg de nicotine.

Lors des analyses statistiques réalisées a priori, les chercheurs ont eu recours à l'hypothèse nulle selon

laquelle les agents de soutien à la cessation tabagique ne faisaient pas de différence dans le taux d'abstinence tabagique. Avec des taux d'abstinence spontanée de 65 à 81 %, un nombre de 219 patientes dans chacun des groupes était nécessaire pour détecter une différence de 10 % dans la consommation de nicotine des deux groupes et de 100 g dans les poids moyens des nouveau-nés de ces mêmes groupes avec un coefficient alpha de 0,05 et une puissance de 80 %. Le recrutement a été interrompu après la randomisation de 403 patientes compte tenu des délais imposés par l'organisme subventionnaire.

Résultats

Berlin et collab. ont évalué 476 fumeuses enceintes pour la randomisation, et 76 ont été exclues pour diverses raisons (dont 53 femmes qui ont retiré leur consentement). En tout, 203 femmes ont été randomisées afin de recevoir un timbre de nicotine et 199 afin de recevoir un timbre transdermique placebo. Le taux de non-observance et de retrait de l'étude était élevé (environ 50 %) dans les deux groupes de l'étude. Quant aux caractéristiques de base, elles étaient similaires dans les deux groupes de même que la dose quotidienne moyenne de nicotine prescrite (18 mg de nicotine dans le groupe employant le timbre de nicotine comparativement à 19,2 mg dans le groupe employant le timbre placebo, $p = 0,11$). Quant à la durée médiane de prescription, elle était significativement plus longue pour le groupe employant le timbre de nicotine (105 jours contre 70 jours pour le groupe employant le timbre placebo, $p = 0,03$). Par ailleurs, les femmes faisant partie du groupe traité à l'aide du timbre de nicotine avaient des concentrations significativement plus élevées de cotinine dans leur salive que les femmes faisant partie du groupe traité à l'aide du placebo. Les concentrations salivaires moyennes de cotinine du groupe de participantes ayant recours au timbre de nicotine étaient de 119 mcg/L avec un tabagisme concomitant, de 108 mcg/L après 2 semaines de cessation tabagique et de 80 mcg/L 8 semaines après l'abandon du tabac. Ces valeurs étaient respectivement de 127 mcg/L, de 67 mcg/L et de 63 mcg/L (groupement par interaction de temps $p < 0,001$) dans le groupe de participantes ayant recours au timbre placebo.

Malgré des concentrations plus élevées de cotinine salivaire chez les femmes traitées à l'aide du timbre de

nicotine par rapport aux femmes traitées à l'aide du timbre placebo, le taux d'abstinence complète a été faible dans les deux groupes. Donc, 11 femmes (5,5 %) traitées à l'aide du timbre de nicotine comparativement à 10 femmes (5,1 % traitées à l'aide du timbre placebo – rapport de cote 1,08; intervalle de confiance à 95 % de 0,45 à 2,60) sont restées abstinentes à partir de la date où elles ont cessé de consommer du tabac jusqu'à leur dernière visite avant l'accouchement ($p = 0,87$). À la deuxième semaine d'abandon du tabagisme, 62 % des femmes avaient rechuté; le délai médian de la première cigarette consommée après l'arrêt auquel les participantes s'étaient conformées pour l'étude était de 15 jours dans les deux groupes. L'observance du traitement demandant l'utilisation du timbre transdermique de nicotine ou l'emploi du timbre transdermique placebo ne différait pas entre les groupes.

Discussion

Dans cette étude clinique, après la randomisation des femmes enceintes faisant partie du groupe traité à l'aide du timbre de nicotine ou de celui traité à l'aide du timbre placebo, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les taux d'abstinence au tabagisme. Les chercheurs ont ajusté les doses de nicotine en fonction des concentrations de cotinine salivaire, en utilisant une conversion de 1 mg de nicotine par jour, ce qui équivaut à environ 10 mcg/L de cotinine salivaire. Ces données proviennent d'une étude précédente portant sur 10 hommes et sur 10 femmes non enceintes⁽⁴⁾. Il n'est pas certain que le taux de conversion utilisé peut s'appliquer à la condition physiologique différente de la grossesse.

Les avantages de l'étude de Berlin et collab. étaient l'emploi de la randomisation dans le protocole de l'étude, le recours à l'essai à simple insu et l'utilisation d'un placebo. Comme le recrutement dans le contexte de cette étude était suffisant, il s'avère que la détection d'une différence de cessation tabagique entre la date d'abandon du tabac et la date d'accouchement de 10 % dans le groupe ayant recours au timbre placebo et de 20 % dans le groupe ayant recours au timbre de nicotine ($\alpha = 0,05$, $1-\beta = 80$, deux tests unilatéraux) devait donc être possible. Bien que les auteurs affirment que l'emploi de la concentration de cotinine dans la salive afin de doser correctement la quantité de nicotine à administrer par un timbre transdermique est une force de leur étude,

cela dépend de la véracité de la prémisse selon laquelle la cotinine dans la salive est une mesure précise de la quantité de nicotine circulante pendant la grossesse. En effet, la cotinine salivaire peut ne pas précisément refléter les besoins en nicotine des fumeuses enceintes pour éviter les envies de fumer. Quoique peu de données existent dans ce domaine précis, quelques petites études notent que les concentrations de cotinine durant la grossesse peuvent être nettement moindres que dans les populations non enceintes^(5,6).

Même si cette étude ne prouve pas hors de tout doute l'inefficacité de la thérapie de remplacement de la nicotine pendant la grossesse, elle contribue quand même positivement aux données de sécurité. Peu d'événements indésirables graves ont été rapportés, mis à part une légère élévation de la pression artérielle diastolique. Cet effet secondaire devrait être exploré dans de futures études afin de déterminer sa reproductibilité et sa possible association à la thérapie de remplacement de la nicotine ou à d'autres facteurs reliés à la grossesse.

Conclusion

La pharmacothérapie devrait être envisagée au moment de conseiller les femmes enceintes sur l'abstinence tabagique durant la grossesse compte tenu des effets nocifs considérables et bien documentés de la nicotine et de certains autres produits de combustion contenus dans les cigarettes sur le développement fœtal.

Les médicaments proposés pour le sevrage tabagique incluent la thérapie de remplacement de la nicotine par des timbres transdermiques, le bupropion à libération prolongée et la varénicline. Or, les données de sécurité sont inconnues en ce qui a trait à l'usage de la varénicline durant la grossesse. De leur côté, le bupropion et la thérapie de remplacement de la nicotine ne semblent pas augmenter le risque de malformations majeures⁽⁷⁾. De plus, les essais contrôlés randomisés sur l'efficacité du bupropion dans la cessation tabagique pendant la grossesse sont jusqu'à présent insuffisants. Les données disponibles proviennent essentiellement d'une étude observationnelle, prospective et contrôlée dans laquelle les fumeuses enceintes traitées à l'aide du bupropion avaient un taux d'abandon tabagique plus élevé (45 %) par rapport aux participantes témoins (14 %) qui n'avaient pas été traitées⁽⁸⁾.

Des doses plus élevées de nicotine peuvent être nécessaires durant la grossesse au cours d'une thérapie de remplacement, mais cette élévation des doses demeure un sujet à étudier. Toutefois, de nouvelles études devraient examiner l'efficacité de thérapies en combinaison pouvant contribuer à l'abandon du tabac pendant la grossesse, étant donné que cette approche a démontré un effet supérieur au sein des populations non enceintes.

Toxiquiz

2. Lequel des énoncés suivants est vrai?

- A. Les timbres nicotiniques ont établi leur efficacité à réduire le tabagisme chez les femmes enceintes.
 - B. L'utilisation des timbres nicotiniques n'a pas occasionné d'effets secondaires importants.
 - C. Le métabolisme de la nicotine n'est pas modifié durant la grossesse.
 - D. Des méta-analyses ont démontré l'efficacité des substituts de nicotine pour favoriser l'abstinence tabagique durant la grossesse.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

- 3) Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014;11:348; g1622.
- 4) Benowitz NL, Jacob P 3rd. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56(5):483-93.
- 5) Rebagliato M, Bolúmar F, du V Florey C, Jarvis MJ, Perez-Hoyos SP, Hernández-Aguado I, et al. Variations in cotinine levels in smokers during and after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):568-71.
- 6) Ogburn PL N Jr, Hurt RD, Croghan IT, Schroeder DR, Ramin KD, Offord KP, et al. Nicotine patch use in pregnant smokers: nicotine and cotinine levels and fetal effects. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(3):736-43.
- 7) Cressman AM, Pupco A, Kim E, Koren G, Bozzo P. Smoking cessation therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [En ligne]. 2012 [cité le 25 avril 2015]; 58(5):525-7. Disponible : http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=975
- 8) Chan B, Einarson A, Koren G. Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis* 2005;24(2):19-23.

Pour toute correspondance

Sophie Gosselin
Département d'urgence
Centre universitaire de santé McGill
1001, boulevard Décarie
Montréal, (Québec) H4A 3J1
Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
Télécopieur : 514 843-2852
Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

Références

- 1) Varner MW, Silver RM, Rowland Hogue CJ, Willinger M, Parker CB, Thorsten VR, et al. Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;123:113-25.
- 2) Phelan S. Smoking cessation in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(2):255-66.

Revue de la littérature

Utilisation de la Diphotérine ou de l'Hexafluorine comme solution de décontamination topique ou oculaire

Guillaume Lacombe, M.D.

Résident en médecine d'urgence spécialisée, Université Laval
Stagiaire en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

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

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

Les projections chimiques cutanées ou oculaires sont une cause fréquente de consultation médicale de nature toxicologique. Au cours des dernières années, deux nouvelles solutions de décontamination ont été homologuées par Santé Canada, c'est-à-dire la Diphotérine^{MD} et l'Hexafluorine^{MD}. L'objectif de cette revue de la littérature est de faire le point sur les données probantes qui corroborent ou remettent en cause l'utilisation de ces deux produits. De cette revue, 24 articles ont été retenus. Bien que certaines études présentent des résultats positifs, aucune qui soit randomisée, contrôlée et à simple insu n'a pu démontrer de bénéfices liés à l'utilisation de la Diphotérine^{MD} ou de l'Hexafluorine^{MD} comme solution de décontamination en milieu hospitalier.

Introduction

Les expositions chimiques topiques ou oculaires représentent une partie importante des consultations médicales de nature toxicologique. En 2012, le Centre antipoison du Québec (CAPQ) a reçu 2 672 appels pour des cas d'exposition cutanée, ce qui représente 5,90 % du nombre total d'appels. En ce qui concerne les projections oculaires, 2 750 appels ont été effectués, soit 6,07 % du nombre total d'appels⁽¹⁾.

Actuellement, à la suite d'une exposition oculaire ou cutanée à un corrosif, le CAPQ recommande une décontamination immédiate minimale de 15 minutes à l'eau tiède⁽²⁻⁵⁾. En milieu hospitalier, on recommande, pour la décontamination oculaire, une solution

physiologique ou une solution lactate de Ringer. L'irrigation doit être d'une durée minimale de 30 minutes, jusqu'à l'obtention d'un pH physiologique (pH de 7,0 à 7,4). Le pH oculaire doit être mesuré de 8 à 10 minutes après le début de la décontamination initiale et, par la suite, toutes les 30 minutes. Un anesthésique local peut être employé pour diminuer l'inconfort lié au lavage oculaire. Il est essentiel de bien examiner le patient en vue de détecter des déficits épithéliaux, une perforation cornéenne ou des corps étrangers résiduels⁽²⁾. La décontamination suivant une exposition à l'acide fluorhydrique est particulière. Pour les projections cutanées, le CAPQ recommande, en plus du lavage initial à l'eau tiède, d'entreprendre un traitement au gluconate de calcium^(5,6). Dans ces cas, une consultation en chirurgie plastique est généralement conseillée. En ce qui a trait aux expositions oculaires, une décontamination au gluconate de calcium pourrait aussi être envisagée, mais seulement après discussion avec l'ophtalmologiste⁽⁵⁾. Une surveillance médicale est presque toujours nécessaire vu le risque de toxicité systémique associé à l'acide fluorhydrique⁽⁵⁾.

Depuis quelques années, deux nouvelles solutions de décontamination sont proposées sur le marché québécois. La Diphotérine^{MD} (DP), produite par le Laboratoire PREVOR en France, est une solution de décontamination oculaire et topique qui aurait la capacité d'agir sur un grand nombre de produits chimiques. L'Hexafluorine^{MD} (HXF), produite par le même laboratoire, est une solution de décontamination oculaire et topique employée lors d'expositions à l'acide fluorhydrique. Au Québec, les solutions DP et HXF sont distribuées par Levitt-Sécurité. À la suite de l'introduction de ces nouveaux produits sur le marché québécois, plusieurs entreprises de la province ont décidé d'inclure ces solutions dans leur protocole de décontamination – par exemple, Rio Tinto Alcan, GlaxoSmithKline et Bombardier Produits Récréatifs⁽⁷⁾. Par conséquent, il est possible qu'un travailleur initialement décontaminé à l'aide de l'une de ces solutions se présente en milieu hospitalier afin de poursuivre la décontamination et de subir une évaluation médicale. Toutefois, aucun établissement hospitalier du Québec ne semble stocker de DP ou d'HXF. Le CAPQ de son côté ne recommande pas, pour l'instant, l'usage de ces produits^(2-4,6).

Malgré l'utilisation grandissante de la DP et de l'HXF, aucune revue de la littérature ne s'est penchée sur leur efficacité et leur innocuité. Les principaux objectifs de la présente revue de la littérature sont donc de déterminer les évidences scientifiques qui soutiennent l'usage de ces solutions et d'évaluer la nécessité de stocker ou non ces produits en milieu hospitalier au Québec.

Méthode

Une recherche d'articles indexés et d'écrits provenant de la littérature grise a été effectuée pour la période s'échelonnant de janvier 2000 à décembre 2014 par l'entremise des métamoteurs de recherche *OvidSP* (*Embase, Medline*), *Google Scholar* et *Google*. Les mots clés utilisés lors de la recherche étaient *diphotérine* et *hexafluorine*. Grâce à cette recherche exploratoire, il a été possible de répertorier 60 documents. Parmi les documents exclus se trouvent les doublons et ceux qui ne traitaient pas de l'efficacité ou de la sécurité de ces solutions. Les articles écrits dans une autre langue que le français ou l'anglais ont aussi été exclus. En tout, 24 documents ont été retenus pour la rédaction de cette revue de la littérature. Par ailleurs, la consultation de sites Internet, dont celui du fabricant de la DP et de l'HXF, a été nécessaire pour compléter certaines informations. Les tableaux 1, 2 et 3 résument les études retenues et exclues (voir à la fin de l'article après la section des références).

Diphotérine^{MD}

La Diphotérine^{MD} (DP) est présentée comme une solution hyperosmolaire – 876,3 mOsm/L⁽⁸⁾, stérile, non toxique et non irritante, et son pH est de 7,4⁽⁹⁾. Elle contient une molécule polyvalente, chélatrice et amphotère, possédant « [...] au moins un site capable de stopper chacun des six types de réactions possibles (acide, basique, oxydation, réduction, solvation, chélation) »⁽⁷⁾. Elle conserverait aussi sa capacité à bien effectuer un lavage de surface mécanique comme le ferait une solution physiologique ou tout autre liquide⁽⁷⁾. La DP est commercialisée en Europe depuis plus de 20 ans, sans être toutefois reconnue comme un médicament ou un dispositif médical.

Le produit est homologué au Canada depuis 2005 et possède le statut d'instrument médical de classe II⁽¹⁰⁾. Le processus d'homologation d'un instrument médical est

différent de celui d'un produit pharmaceutique, et les preuves scientifiques requises ne sont pas les mêmes^(11,12).

Malheureusement, la molécule active dans la DP n'a pas de dénomination commune internationale reconnue et reste protégée et non publiée. Il devient donc difficile de bien comprendre son mode d'action et les principes qui sous-tendent son utilisation.

Cavallini et Casati ont noté tout de même des résultats intéressants⁽¹³⁾. Leur étude expérimentale animale, randomisée et effectuée à simple insu mettait en parallèle les effets de la décontamination à l'aide de l'eau, du gluconate de calcium (10 %) ou de la DP sur la production de β -endorphine et de substance P. Les rats étaient soumis à une brûlure à l'acide chlorhydrique pendant 15 secondes, puis leurs lésions étaient lavées avec l'une des solutions pendant 30 secondes (volume total de 25 ml). Un dosage plasmatique de β -endorphine et de substance P était ensuite effectué à intervalles réguliers durant 7 jours. Chez les spécimens décontaminés à la DP, les auteurs ont pu déceler une diminution de la production de substance P 6 heures et 48 heures ($p < 0,05$) après l'exposition ainsi qu'une augmentation de la production de β -endorphine 7 jours ($p < 0,05$) après. Malheureusement, cette étude était limitée par un faible nombre de spécimens ($n = 15$). De plus, l'efficacité d'une décontamination topique de 30 secondes semble largement discutable, même chez l'animal; un lavage initial d'au moins 15 minutes est recommandé par le CAPQ chez l'humain exposé. Finalement, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été démontrée.

Donoghue a publié une série de cas ($n = 180$) d'exposition cutanée à un corrosif alcalin⁽¹⁴⁾. Cette étude indépendante s'est déroulée dans trois alumineries australiennes entre les années 2006 et 2008. Elle comparait l'efficacité de la DP à celle de l'eau comme solution de décontamination topique initiale. Tous les employés de l'usine disposaient d'une petite bombonne de DP fixée à leur ceinture et pouvaient ainsi amorcer la décontamination rapidement. Des stations régulières de décontamination étaient aussi accessibles aux travailleurs qui souhaitaient se laver à l'eau. Les ouvriers exposés décidaient donc de la méthode de décontamination qu'ils souhaitaient utiliser initialement. Lors de l'évaluation médicale, ils étaient tous

décontaminés à l'aide de la DP. Cependant, l'évaluation des patients n'était pas réalisée à l'aveugle. Par la suite, l'auteur conclut à une plus grande efficacité de cette solution. Pourtant, le laps de temps entre l'exposition et la première décontamination n'était pas mentionné^(15,16). Il est ainsi possible que les travailleurs qui disposaient de la DP aient entrepris le lavage plus précocement. Aussi, il se peut qu'il y ait présence d'un biais d'autosélection, puisque le travailleur choisissait lui-même son traitement.

Des études ont évalué l'efficacité de la DP lors de la décontamination oculaire^(8,17-26). Gérard et collab. ont mis en parallèle l'efficacité du produit à celle d'une solution physiologique pour la décontamination d'une cornée animale exposée à un corrosif alcalin⁽²⁶⁾. Le lavage effectué au moyen de la DP, réalisé trois minutes après une exposition d'une minute à une solution d'ammoniaque (15 %), a pu permettre de ramener plus rapidement le pH intracaméral (le pH de la chambre antérieure du globe oculaire) à une valeur physiologique que le lavage effectué au moyen de la solution physiologique. Toutefois, l'analyse anatomopathologique des cornées n'a pas démontré de différence franche entre les deux procédés; il n'y avait aucune différence concernant la taille et la profondeur de la nécrose épithéliale ou l'atteinte des membranes de Bowman et de Descemet (qui sont restées intactes). Un œdème a toutefois été noté sur certains des spécimens décontaminés au moyen de la solution physiologique. Toutefois, la corrélation entre l'atteinte plus rapide d'un pH physiologique et les conséquences anatomopathologiques n'a toujours pas été établie.

Merle et collab. rapportent 104 cas de brûlures oculaires chez 66 patients qui s'étaient présentés au CHU de Fort-de-France en Martinique entre 1998 et 2001⁽²⁰⁾. Cette étude observationnelle, prospective et non randomisée faisait la comparaison entre l'efficacité du lavage oculaire réalisé au moyen d'une solution physiologique et l'efficacité de celui réalisé au moyen de la DP suivant une exposition à un corrosif alcalin. Les chercheurs de l'étude irriguaient l'œil/les yeux de tous les patients une première fois avec de l'eau. Durant les deux premières années de l'étude, la deuxième décontamination s'effectuait avec une solution physiologique. Au cours des deux années subséquentes, le processus était mené avec la DP. En comparant l'évolution des patients, les auteurs concluent à une plus grande efficacité de la décontamination avec la DP, notamment chez les

patients atteints de brûlures oculaires de grade 1 et 2. Il semble que ces patients bénéficiaient d'une réépithélialisation cornéenne particulièrement rapide (groupe employant la DP : 1,9 jour \pm 1 jour c. groupe employant la solution physiologique : 11,1 jours \pm 1,4 jour pour les blessures de grade 1; et groupe employant la DP : 5,6 jours \pm 4,9 jours c. groupe employant la solution physiologique : 10,0 jours \pm 9,2 jours pour les blessures de grade 2). Toutefois, cette étude n'était pas randomisée et mettait en parallèle des groupes de patients plutôt hétérogènes. De même, il faut faire preuve de prudence en ce qui a trait aux conclusions pouvant être tirées d'une étude de sous-groupes. En effet, aucun calcul de la puissance statistique n'est mentionné dans l'article. D'ailleurs, il est essentiel de noter l'important laps de temps s'étant écoulé avant la première irrigation au sein du groupe de patients ayant reçu une solution physiologique. Le temps moyen de traitement des patients traités avec la solution physiologique était de 76,3 minutes (intervalle de 0 à 253,3 minutes) c. 33 minutes (intervalle de 0 à 133 minutes) pour les patients traités avec la DP. D'ailleurs, il faut se questionner sur la pertinence d'une décontamination réalisée à l'aide de la DP 5,8 heures après l'exposition. En revanche, des cas qui évoluent favorablement malgré une décontamination tardive au moyen de la DP ont été notés dans la littérature scientifique⁽²⁴⁾, mais il reste encore incertain qu'un lavage tardif soit en cause dans l'évolution favorable de ces patients.

Selon le fabricant, une des propriétés importantes de la DP est son hyperosmolarité par rapport aux liquides physiologiques⁽²⁷⁾. Cette caractéristique permettrait à la solution de diminuer l'œdème cornéen associé au lavage courant en favorisant un flot liquidien vers l'extérieur, ce qui entraînerait les molécules potentiellement néfastes à l'extérieur des tissus^(8,28). Par ailleurs, grâce à des sites d'action spécifiques, la DP serait possiblement plus efficace que la décontamination courante après une exposition oculaire à certaines substances – comme l'hydroxyde de tétraméthylammonium⁽¹⁸⁾, le gaz moutarde⁽¹⁷⁾ et l'o-chlorobenzylidène malonitrile^(19,29,30), mais ces résultats sont plutôt préliminaires.

Dans un article de revue de la littérature portant sur l'innocuité des substances, Hall et collab. ont évalué la toxicité liée à l'utilisation de la DP⁽³¹⁾. Par ailleurs, une étude menée sur des lapins arrive à la conclusion qu'une

exposition topique à ce produit peut provoquer une légère réaction irritative, mais seulement chez certains des animaux évalués⁽³²⁾. Chez le rat, une exposition intradermique à la DP a causé un faible érythème⁽³²⁾. Toutefois, l'utilisation continue de ce produit pendant 120 minutes a été jugée sécuritaire pour la cornée, malgré l'hyperosmolarité de celui-ci⁽²¹⁾. Par ailleurs, aucun effet toxique ou sensibilisant n'a été prouvé suivant une exposition cutanée^(25,31-33) ou oculaire^(22,25,31,33) à la DP. Chez le rat, la dose létale médiane (DL₅₀) par voie orale a été évaluée à plus de 2 000 mg/kg, ce qui représente un très faible risque de toxicité^(9, 25).

Quoique des études semblent montrer certains avantages liés à l'utilisation de la DP, surtout dans les cas d'expositions chimiques oculaires, il reste difficile d'en tirer des conclusions. Les limites en lien avec la documentation sélectionnée sont nombreuses, et l'hétérogénéité des substances évaluées de même que les variations dans les protocoles utilisés rendent la synthèse difficile. Par ailleurs, le bénéfice associé à l'atteinte précoce d'un pH intracornéal physiologique n'a jamais montré d'avantages cliniques pour le patient. De plus, selon les auteurs du présent article, aucune étude n'a évalué les effets indésirables à long terme d'une telle intervention. Finalement, la forte présence des professionnels travaillant pour le fabricant de la DP parmi les auteurs de la quasi-totalité des articles retenus incite à la prudence. D'ailleurs, certaines des études choisies font référence à des données non publiées qui sont la propriété du fabricant^(25,34).

Hexafluorine^{MD}

Il a été largement établi que les brûlures à l'acide fluorhydrique ont un potentiel de dangerosité plus élevé que celles associées aux autres acides^(7,35-37). Effectivement, l'acide fluorhydrique est un acide faible (pKa = 3,2) qui se dissocie peu lorsqu'il entre en contact avec les tissus humains⁽³⁸⁾. Cette propriété particulière lui permet de pénétrer davantage la barrière cutanée ou cornéenne⁽³⁷⁾. Lorsqu'il est dissocié, l'ion H⁺ contribue à la destruction des cellules et permet ainsi à l'ion F⁻ de s'infiltrer plus profondément dans les tissus⁽³⁵⁻³⁹⁾. Ce dernier ion possède la capacité de se lier à divers électrolytes et de former des sels insolubles, soit le fluorure de calcium – CaF₂– et le fluorure de magnésium – MgF₂⁽³⁵⁻³⁷⁾. C'est ce phénomène qui est à la base de la toxicité systémique associée à l'acide fluorhydrique. Une

exposition de seulement 1 % de la surface corporelle à une solution d'acide fluorhydrique d'une concentration supérieure à 50 % est suffisante pour causer une toxicité systémique^(36,37,40). En conséquence, il devient évident que la prise en charge optimale du patient se doit d'être rapide⁽³⁷⁾. L'acide fluorhydrique est employé abondamment dans le domaine industriel, notamment en métallurgie, dans les alumineries ainsi que dans l'industrie du verre et du cristal⁽⁴¹⁾.

L'Hexafluorine^{MD} (HXF) est une solution similaire à la DP qui possède des propriétés spécifiques permettant la décontamination de parties du corps exposées à l'acide fluorhydrique. Son pH varie de 7,2 à 7,7⁽⁴²⁾, et son mode d'action particulier lui viendrait de sites chélateurs pour les ions H⁺ et F⁻⁽⁴²⁾.

Deux études animales publiées par un groupe de chercheurs suédois en 2002 et en 2004 n'ont pas pu statuer sur la supériorité de l'HXF dans le cas d'une exposition topique à de l'acide fluorhydrique par rapport à la décontamination au moyen de l'eau⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Ces études ont établi l'efficacité similaire des deux méthodes en ce qui a trait à l'atteinte cutanée et à la toxicité systémique⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Une série de cas (n = 11) d'expositions cutanées ou oculaires à de l'acide fluorhydrique dans une usine allemande a montré une évolution favorable de tous les patients traités avec l'HXF⁽⁴⁶⁾. Une autre série de cas (n = 16) concernant des travailleurs exposés dans une usine suédoise a permis d'arriver à des résultats similaires⁽⁴⁷⁾. Toutefois, ces deux études comportaient un faible nombre d'individus et aucun groupe comparatif. De même, les issues évaluées n'étaient pas toujours bien décrites⁽⁴⁸⁾. Finalement, dans ces deux études, les travailleurs avaient rapidement accès à l'HXF⁽⁴⁸⁾. Il devient donc difficile de savoir si les résultats sont dus à l'utilisation du produit ou à la rapidité avec laquelle la décontamination a débuté.

Burgher et collab. ont évalué les effets de l'HXF sur des spécimens cutanés *ex vivo* d'origine humaine^(39,41). Après avoir exposé les spécimens durant 3 minutes à de l'acide fluorhydrique, les auteurs ont comparé l'efficacité de ce produit à celle du lavage à l'eau, associé à un gel de gluconate de calcium (2,5 %) en application topique. Ils arrivent à la conclusion qu'il y a supériorité de la décontamination au moyen de l'HXF. Tous les

spécimens décontaminés à l'aide de la solution conservaient une morphologie normale jusqu'à 24 heures après la contamination, alors que ceux qui avaient été décontaminés à l'aide de l'eau et du gluconate de calcium développaient des lésions histologiques. Cependant, l'application topique du gluconate de calcium n'était pas répétée, contrairement à ce qui est généralement recommandé^(7,36,37). Il aurait certes été intéressant de connaître les résultats d'une telle étude si les spécimens avaient été traités selon les recommandations habituelles.

Malheureusement, aucun article portant sur la toxicité de l'HXF n'a pu être mis en évidence par cette revue de la littérature. Tout de même, les différentes études répertoriées ne présentent aucun effet indésirable à court terme associé à la décontamination à l'aide de ce produit. De plus, la fiche de données de sécurité ne fait part d'aucun risque toxicologique lié à son utilisation. Chez le rat, la dose létale médiane (DL₅₀) par voie orale a été évaluée à plus de 2 000 mg/kg, ce qui représente un très faible risque de toxicité⁽⁴²⁾.

Somme toute, il est difficile de tirer des conclusions concrètes quant à l'usage de l'HXF comme solution initiale de décontamination. Peu d'études de qualité ont été réalisées, et on doit se baser sur des séries de cas^(40,46,47,49), d'études *ex vivo*^(39,41) ou d'études animales^(44,45). À ce jour, aucune étude randomisée sur des sujets humains n'a été publiée. De même, la contribution des professionnels du fabricant de ce produit à la quasi-totalité des études pousse le milieu scientifique, tout comme pour la DP, à user de prudence avant de formuler des conclusions. Aux dires même d'une scientifique qui représente le fabricant, l'HXF « [...] n'est pas un traitement ou un antidote aux brûlures à l'HF [acide fluorhydrique]; il s'agit plutôt d'une solution de décontamination qui prévient et réduit l'ampleur de la brûlure » – traduction libre⁽⁴⁸⁾.

Il semble que l'étape la plus importante de la prise en charge des patients exposés à l'acide fluorhydrique reste la décontamination précoce de la région affectée et l'application topique de gluconate de calcium^(37,50,51). Bref, la conduite actuelle recommandée par le CAPQ semble encore à privilégier et est étayée par des données probantes.

Conclusion

À la lumière de ces résultats, il semble que l'utilisation hospitalière de ces solutions de décontamination ne soit pas justifiée pour l'instant. Les études publiées sont très hétérogènes, tant au point de vue de leurs critères d'inclusion et d'exclusion qu'au point de vue des protocoles de traitement employés, en plus de présenter des résultats discutables. De même, aucune étude publiée à ce jour n'a mesuré l'impact d'une exposition oculaire sur l'acuité visuelle. Davantage d'études randomisées, contrôlées, à simple insu, indépendantes et ayant une issue primaire cliniquement significative seraient nécessaires avant d'inclure la Diphotérine^{MD} (DP) ou l'Hexafluorine^{MD} (HXF) dans les protocoles de traitement.

Les études retenues ont montré l'innocuité de ces produits. Si un patient se présente à l'hôpital et que la décontamination au moyen de la DP ou de l'HXF est déjà amorcée, il serait sans doute raisonnable et sécuritaire d'utiliser la solution déjà employée pour terminer la décontamination, puis de poursuivre selon les recommandations courantes. En effet, rien ne laisse croire que les bénéfices de l'irrigation mécanique sont perdus avec le lavage de la région atteinte à l'aide de ces deux solutions.

Cette revue de la littérature n'a pas évalué l'aspect économique associé à l'usage de la DP et de l'HXF. Compte tenu de la situation économique actuelle du système de santé québécois, une telle évaluation serait essentielle avant de se prononcer sur la nécessité de recourir à ces solutions; le prix élevé de ces solutions de décontamination pourrait défavoriser leur usage, même en milieu hospitalier. Présentement, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) n'a pas émis de recommandations à ce propos.

Remerciements

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers le Dr René Blais, le Dr Patrick Nisse et la Dre Maude St-Onge pour la révision scientifique du document et leurs précieux commentaires.

Toxiquiz

3. Lequel des énoncés suivants est faux?

- A. En milieu hospitalier, on recommande l'utilisation d'une solution physiologique ou d'une solution lactate de Ringer comme solution de décontamination oculaire.
 - B. Le risque de toxicité systémique est quasi nul pour une exposition inférieure à 5 % de la surface corporelle, peu importe la concentration de la solution d'acide fluorhydrique.
 - C. Les études ont su mettre en évidence l'innocuité de la Diphotérine^{MD} et de l'Hexafluorine^{MD}.
 - D. Pour l'instant, les données probantes ne justifient pas l'utilisation de la Diphotérine^{MD} ou de l'Hexafluorine^{MD} comme solution de décontamination en milieu hospitalier.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Centre antipoison du Québec. Statistiques générales d'intoxication 2012. Québec : Centre antipoison du Québec. Non publié 2012.
- 2) Blais R, Bouchard E, Letarte A. Brûlures oculaires. Québec : Centre antipoison du Québec. Non publié 2010.
- 3) Blais R, Letarte A. Corrosifs alcalins. Québec : Centre antipoison du Québec. Non publié 2010.
- 4) Blais R, Letarte A. Corrosifs acides. Québec : Centre antipoison du Québec. Non publié 2010.
- 5) Laliberté M, Cloutier D. Acide fluorhydrique HF. Québec : Centre antipoison du Québec. Non publié 2010.
- 6) Bailey B, Blais R, Dubé P-A, Friesen M, Gaudreault P, Gosselin S, et al. Calcium (gluconate). Dans Les antidotes en toxicologie d'urgence [En ligne]. Québec : Centre antipoison du Québec; 2015 [cité le 8 janvier 2015]. Disponible : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/antidotes-calcium-gluconate.aspx>
- 7) Nelson LS, Goldfrank LR. Chapter 105: Hydrofluoric acid and fluorides. Dans : Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9e éd. New York : McGraw-Hill Medical; 2011. p. 1374-1380.
- 8) Rihawi S, Frentz M, Schrage NF. Emergency treatment of eye burns: which rinsing solution should we choose? Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2006;244(7):845-54.
- 9) Laboratoire PREVOR. Diphoterine material safety data sheet – MSDS [En ligne]. Valmondois, France : Laboratoire PREVOR; 2003 [modifié le 17 décembre 2012]. Disponible : <http://www.prevor.com/images/docs/en/msdsdiphactu7.pdf>
- 10) Santé Canada. Homologation de la diphotérine(MD). Santé Canada; 2012.
- 11) Règlement sur les instruments médicaux [En ligne]. DORS/98-282. C.P. 1998-783 1998-05-07. L.C. 1993, ch. 34, art. 73. [modifié le 8 décembre 2014; cité le 9 janvier 2015]. Disponible : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282/page-1.html>
- 12) Santé Canada. Normes applicables aux instruments médicaux[En ligne]. Santé Canada; 2002 [modifié le 19 septembre 2014; cité le 8 janvier 2015]. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/md-im/standards-normes/md_rec_stand_im_norm_lst-fra.pdf
- 13) Cavallini M, Casati A. A prospective, randomized, blind comparison between saline, calcium gluconate and diphoterine for washing skin acid injuries in rats: effects on substance P and -endorphin release. Eur J Anaesthesiol. 2004;21(5):389-92.

- 14) Donoghue AM. Diphoterine for alkali chemical splashes to the skin at alumina refineries. *Int J Dermatol.* 2010;49(8):894-900.
- 15) Donoghue AM. Diphoterine® for alkali splashes to the skin. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(2):148.
- 16) Brent J. Dermal decontamination for corrosive exposures. *C Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(2):153.
- 17) Goldich Y, Barkana Y, Zadok D, Avni I, Berenshtein E, Rosner M, et al. Use of amphoteric rinsing solution for treatment of ocular tissues exposed to nitrogen mustard. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(1):e35-40.
- 18) Fosse C, Mathieu L, Hall AH, Bocchietto E, Burgher F, Fischbach M, et al. Decontamination of tetramethylammonium hydroxide (TMAH) splashes: promising results with Diphoterine in vitro. *Cutan Ocul Toxicol.* 2010;29(2):110-5.
- 19) Viala B, Blomet J, Mathieu L, Hall AH. Prevention of CS "tear gas" eye and skin effects and active decontamination with Diphoterine: preliminary studies in 5 French Gendarmes. *J Emerg Med.* 2005;29(1):5-8.
- 20) Merle H, Donnio A, Ayeboua L, Michel F, Thomas F, Ketterle J, et al. Alkali ocular burns in Martinique (French West Indies) Evaluation of the use of an amphoteric solution as the rinsing product. *Burns.* 2005;31(2):205-11.
- 21) Schrage N, Wuestemeyer H, Langefeld S. Do different osmolar solutions change the epithelial surface of the healthy rabbit cornea? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(8):668-73.
- 22) Schrage NF, Kompa S, Haller W, Langefeld S. Use of an amphoteric lavage solution for emergency treatment of eye burns: first animal type experimental clinical considerations. *Burns.* 2002;28(8):782-6.
- 23) Nehles J, Hall AH, Blomet J, Mathieu L. Diphoterine for emergent decontamination of skin/eye chemical splashes: 24 cases. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25(4):249-58.
- 24) Gerard M, Merle H, Chiambaretta F, Rigal D, Schrage N. An amphoteric rinse used in the emergency treatment of a serious ocular burn. *Burns.* 2002;28(7):670-3.
- 25) Hall AH, Blomet J, Mathieu L. Diphoterine for emergent eye/skin chemical splash decontamination: a review. *Vet Hum Toxicol.* 2002;44(4):228-31.
- 26) Gerard M, Josset P, Louis V, Menerath JM, Blomet J, Merle H. Existe-t-il un délai pour le lavage oculaire externe dans le traitement d'une brûlure oculaire par l'ammoniaque? *J Fr Ophtalmol.* 2000;23(5):449-58.
- 27) Laboratoire PREVOR. La solution DIPHOTÉRINE® : solution de lavage d'urgence des projections chimiques [En ligne]. Laboratoire PREVOR. [cité le 7 janvier 2015]. Disponible : <http://www.prevor.com/fr/la-solution-diphoterine-solution-de-lavage-d-urgence-des-projections-chimiques>
- 28) Bailey B, Blais R, Dubé PA, Friesen M, Gaudreault P, Gosselin S, et al. Guide d'utilisation et d'administration. Dans *Les antidotes en toxicologie d'urgence* [En ligne]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2013 [cité le 8 janvier 2015]. Disponible : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/les-antidotes-en-toxicologie-durgence.aspx>
- 29) Luka A, Stolbach A, Hoffman RS. Response to "Prevention of CS 'tear gas' eye and skin effects and active decontamination with diphoterine: preliminary studies in 5 French Gendarmes". *J Emerg Med.* 2007;32(3):309-10.
- 30) Blomet J, Mathieu L, Hall AH. Re: Letter to the Editor in Response to "Prevention of CS 'Tear Gas' Eye and Skin Effects and Active Decontamination with Diphoterine: Preliminary Studies in 5 French Gendarmes". *J Emerg Med.* 2007;32(3):310-1.
- 31) Hall AH, Cavallini M, Mathieu L, Maibach HI. Safety of dermal diphoterine application: an active decontamination solution for chemical splash injuries. *Cutan Ocul Toxicol.* 2009;28(4):149-56.
- 32) Mathieu L, Burgher F, Hall AH. Diphoterine chemical splash decontamination solution: skin sensitization study in the guinea pig. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007;26(3):181-7.
- 33) Hall AH, Cavallini M, Mathieu L, Burgher F, Fosse C, Maibach H. Diphoterine: Review of the dermal toxicological data. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47(5):460.

- 34) Hall AH, Blomet J, Mathieu L. Topical treatments for hydrofluoric acid burns: a blind controlled experimental study. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(7):1031-2; author reply 3-4.
- 35) Anderson WJ, Anderson JR. Hydrofluoric acid burns of the hand: mechanism of injury and treatment. *J Hand Surg Am.* 1988;13(1):52-7.
- 36) Bertolini JC. Hydrofluoric acid: a review of toxicity. *J Emerg Med.* 1992;10(2):163-8.
- 37) Dunser MW, Ohlbauer M, Rieder J, Zimmermann I, Ruatti H, Schwabegger AH, et al. Critical care management of major hydrofluoric acid burns: a case report, review of the literature, and recommendations for therapy. *Burns.* 2004;30(4):391-8.
- 38) Maibach HI., Hall A, rédacteurs. *Chemical skin injury: mechanisms, prevention, decontamination, treatment.* New York : Springer; 2014.
- 39) Burgher F, Mathieu L, Lati E, Gasser P, Peno-Mazzarino L, Blomet J, et al. Experimental 70% hydrofluoric acid burns: histological observations in an established human skin explants ex vivo model. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30(2):100-7.
- 40) Yoshimura CA, Mathieu L, Hall AH, Monteiro MG, de Almeida DM. Seventy per cent hydrofluoric acid burns: delayed decontamination with hexafluorine(R) and treatment with calcium gluconate. *J Burn Care Res.* 2011;32(4):e149-54.
- 41) Burgher F, Mathieu L, Lati E, Gasser P, Peno-Mazzarino L, Blomet J, et al. Part 2. Comparison of emergency washing solutions in 70% hydrofluoric acid-burned human skin in an established ex vivo explants model. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30(2):108-15.
- 42) Laboratoire PREVOR. Hexafluorine® material safety data sheet – MSDS [En ligne]. Valmondois, France : Laboratoire PREVOR; 1995 [modifié le 25 novembre 2010]. Disponible : http://www.prevor.com/images/docs/en/msds_hexa-act7.pdf
- 43) Höjer J, Personne M, Hultén P, Ludwigs U. Existing evidence does not support the use of Hexafluorine [2]. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(7):1033-4.
- 44) Höjer J, Personne M, Hultén P, Ludwigs U. Topical treatments for hydrofluoric acid burns: a blind controlled experimental study. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(7):861-6.
- 45) Hultén P, Höjer J, Ludwigs U, Janson A. Hexafluorine vs. standard decontamination to reduce systemic toxicity after dermal exposure to hydrofluoric acid. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(4):355-61.
- 46) Mathieu L, Nehles J, Blomet J, Hall AH. Efficacy of hexafluorine for emergent decontamination of hydrofluoric acid eye and skin splashes. *Vet Hum Toxicol.* 2001;43(5):263-5.
- 47) Soderberg K, Kuusinen P, Mathieu L, Hall AH. An improved method for emergent decontamination of ocular and dermal hydrofluoric acid splashes. *Vet Hum Toxicol.* 2004;46(4):216-8.
- 48) Mycyk MB, Onie RD, Mathieu L, Hall AH. Efficacy of hexafluorine for emergent decontamination of hydrofluoric acid eye and skin splashes (multiple letters). *Vet Hum Toxicol.* 2002;44(1):52-3.
- 49) Siéwé CL, Barbe JM, Mathieu L, Blomet J, Hall A. Hexafluorine decontamination of 70% hydrofluoric acid (HF) vapor facial exposure: case report. *Chem Health Saf.* 2012;19(1):7-11.
- 50) Brent J. Water-based solutions are the best decontaminating fluids for dermal corrosive exposures: a mini review. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(8):731-6.
- 51) Rihawi S, Frentz M, Becker J, Reim M, Schrage NF. The consequences of delayed intervention when treating chemical eye burns. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(10):1507-13.
- 52) Lehmann T, Hofer KE, Baumann M, Hasler K, Ceschi A, Kupferschmidt H, et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):834-6.
- 53) Langefeld S, Press UP, Frentz M, Kompa S, Schrage N. [Use of lavage fluid containing diphoterine for irrigation of eyes in first aid emergency treatment]. *Ophthalmologie.* 2003;100(9):727-31.
- 54) Schrage NF, Rihawi R, Frentz M, Reim M. [Acute therapy for eye burns]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004;221(4):253-61.

- 55) Lafon D. Efficacy of Hexafluorine. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2005;66(4):380.
- 56) Schrage NF, Kompa S, Ballmann B, Reim M, Langefeld S. Relationship of eye burns with calcifications of the cornea? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243(8):780-4.
- 57) Wang YF, Shih M, Tsai CH, Tsai PJ. Total toxicity equivalents emissions of SF6, CHF3, and CCl2F2 decomposed in a RF plasma environment. Chemosphere. 2006;62(10):1681-8.
- 58) Spoler F, Frentz M, Forst M, Kurz H, Schrage NF. Analysis of hydrofluoric acid penetration and decontamination of the eye by means of time-resolved optical coherence tomography. Burns. 2008;34(4):549-55.
- 59) Burgher F, Mathieu L, Fosse C, Lati E, Hall AH, Maibach HI. 70% hydrofluoric acid cutaneous decontamination - Comparison of different washing protocols with a new type of ex vivo data. Clin Toxicol (Phila). 2009;47(5):481.
- 60) Mathieu L, Lati E, Burgher F, Fosse C, Gasser P, Hall A, et al. Hydrofluoric acid HF burn injuries decontamination in ex vivo human eye and skin models. Toxicology Letters. 2010;196:S77-S8.
- 61) Ying Y, Guo JY, Liu YQ, Liu HY, Wang YW, Shi J, et al. Decontamination effects of diphoterine on chemical contaminations and burns. Journal of International Pharmaceutical Research. 2011;38(6):465-9.
- 62) Wang HF, Zhang F, Mathieu L, Laboratory P, Hall A. Diphoterine for sodium hydroxide (NaOH) skin splash decontamination: in vitro and experimental animal studies. Dermatitis. 2011;22 (5):282.
- 63) Schrage NF, Struck HG, Gerard M. [Recommendations for acute treatment for chemical and thermal burns of eyes and lids]. Ophthalmologie. 2011;108(10):916-20.

Tableau 1 Études retenues et leurs caractéristiques - Diphotérine^{MD} (DP)

Études <i>in vitro</i>				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Rihawi et collab., 2006 ⁽⁸⁾	Neutralisation d'une solution de 2 N NaOH par titration (n = 8)	<ul style="list-style-type: none"> pH de la solution de NaOH 	<ul style="list-style-type: none"> Eau Solution physiologique Solution lactate de Ringer Previn^{MD}‡ Cederroth Eye Wash^{MD} (CEW) Tampon au phosphate 	<ul style="list-style-type: none"> Meilleur effet tampon avec les solutions CEW et Previn^{MD} (p < 0,007)
Fosse et collab., 2010 ⁽¹⁸⁾	Neutralisation d'une solution d'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) par titration (n = 2)	<ul style="list-style-type: none"> pH de la solution de TMAH 	<ul style="list-style-type: none"> Eau DP 	<ul style="list-style-type: none"> Volume nécessaire pour la normalisation du pH 17 fois plus grand avec l'eau
Fosse et collab., 2010 ⁽¹⁸⁾	Exposition d'un modèle tridimensionnel d'épiderme humain au TMAH pour une durée de 10 ou de 30 secondes, puis décontamination pendant 450 secondes (n = 12)	<ul style="list-style-type: none"> Viabilité cellulaire des échantillons suivant l'exposition 	<ul style="list-style-type: none"> Eau DP 	<ul style="list-style-type: none"> Viabilité cellulaire plus élevée dans le groupe exposé à la DP suivant une exposition de 10 secondes (p < 0,005) ou de 30 secondes (p < 0,001)
Études <i>ex vivo</i>				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Rihawi et collab., 2006 ⁽⁸⁾	Chez le lapin, exposition cornéenne à une solution de 2 N NaOH pendant 20 secondes, puis décontamination pendant 15 minutes (n = 35)	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du pH intracaméral à intervalles réguliers 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune décontamination Eau Solution physiologique Previn^{MD}‡ DP CEW Tampon au phosphate 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune solution n'a pu ramener le pH intracaméral à une valeur physiologique (pH de 7,4) Effet tampon plus prononcé sur le pH intracaméral avec les solutions Previn^{MD}, DP et CEW (p < 0,001)
Études <i>in vivo</i>				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Gérard et collab., 2000 ⁽²⁶⁾	Chez le lapin, exposition cornéenne à une solution d'ammoniaque à 15,3 % pendant une minute, puis décontamination avec 250 ml de solution, selon une période de temps variable (n = 23)	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du pH intracaméral à intervalles réguliers Concentration intracamérale d'ammoniaque Analyse anatomopathologique des spécimens 	<ul style="list-style-type: none"> Solution physiologique DP 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution du pH intracaméral chez les spécimens décontaminés à la DP Nécrose épithéliale notée sur tous les spécimens Diminution de la concentration d'ammoniaque chez tous les spécimens décontaminés au moyen d'une solution physiologique ou de la DP Absence de calcul statistique

Tableau 1 Études retenues et leurs caractéristiques - Diphotérine^{MD} (DP) – Suite

Études <i>in vivo</i> – Suite				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Schrage et collab., 2002 ⁽²²⁾	Chez le lapin, exposition cornéenne à une solution de 1 N NaOH pendant 30 secondes, puis décontamination avec 500 ml de DP ou une solution physiologique pendant 5 minutes (n = 16)	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du pH intracatéral avant l'exposition, immédiatement après l'exposition et 5 minutes après le début du lavage 	<ul style="list-style-type: none"> Solution physiologique DP 	<ul style="list-style-type: none"> Multiples erreurs dans la présentation des données, qui rendent leur interprétation difficile
Schrage et collab., 2002 ⁽²²⁾	Chez le lapin, exposition cornéenne à une solution de 1 N NaOH pendant 30 secondes, décontamination avec 500 ml de DP ou une solution physiologique pendant 5 minutes, puis décontamination avec une solution physiologique pendant 16 jours (n = 16)	<ul style="list-style-type: none"> Aspect de la cornée durant les 16 premiers jours Analyse anatomo-pathologique des spécimens au 16^e jour 	<ul style="list-style-type: none"> Solution physiologique DP 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence entre les deux solutions en ce qui a trait à la gravité et au type de lésions cornéennes Absence de calcul statistique
Schrage et collab., 2004a ⁽²¹⁾	Chez le lapin, exposition cornéenne continue (une goutte par seconde) à une solution de décontamination pendant deux heures (n = 20)	<ul style="list-style-type: none"> Analyse anatomo-pathologique des spécimens 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune exposition Solution Aqusia BSS^{MD} (hypoosmolaire) Solution isocornéenne maison Previn^{MD}‡ 	<ul style="list-style-type: none"> Après deux heures, aucune différence entre les spécimens exposés à la solution isocornéenne maison et ceux exposés à la solution Previn^{MD} Différence significative en ce qui a trait à la morphologie cellulaire pour les spécimens exposés à la solution Aqusia BSS^{MD}
Cavallini et Casati, 2004 ⁽¹³⁾	Chez le rat, exposition cutanée à une solution d'HCl à 52 % pendant 15 secondes, puis décontamination pendant 30 secondes (25 ml de solution) (n = 20)	<ul style="list-style-type: none"> Concentration plasmatique de -endorphine et de substance P 6 heures, 48 heures et 7 jours postexposition Gravité de la brûlure 7 jours après l'exposition 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune décontamination Solution physiologique Solution de gluconate de calcium à 10 % DP 	<ul style="list-style-type: none"> Concentration plasmatique de -endorphine plus élevée dans le groupe ayant employé la DP 7 jours après le traitement à l'aide de cette solution (p < 0,05) Concentration plasmatique de substance P plus faible dans le groupe DP 6 heures et 48 heures après le traitement avec cette solution (p < 0,05) Meilleure guérison des spécimens traités avec la DP comparativement aux autres groupes (absence de calcul statistique pour cette partie)
Viala et collab., 2005 ⁽¹⁹⁾	Chez l'homme, exposition oculaire et topique au o-chlorobenzylidène malonitrile avec décontamination postexposition ou prophylaxie préexposition à la DP (n = 5)	<ul style="list-style-type: none"> Présence et durée des symptômes associés à l'exposition au o-chlorobenzylidène malonitrile 	<ul style="list-style-type: none"> DP 	<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients décontaminés à la DP, disparition de tous les symptômes en 3 à 7 minutes Chez le patient qui a reçu un lavage prophylactique à la DP, une exposition de 2 minutes au contaminant n'a pas causé de symptômes cutanés ou oculaires

Tableau 1 Études retenues et leurs caractéristiques - Diphotérine^{MD} (DP) – Suite

Études <i>in vivo</i> – Suite				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Mathieu et collab., 2007 ⁽³²⁾	Chez le rat, exposition intradermique ou cutanée à la DP (n = 12)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Présence de signes d'irritation cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ DP 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Présence d'un léger érythème chez les spécimens exposés à la DP par voie intradermique ■ Aucune réaction cutanée chez les spécimens exposés à la DP par voie cutanée
Mathieu et collab., 2007 ⁽³²⁾	Chez le rat, exposition intradermique ou cutanée à la DP (n = 30)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Présence de signes de sensibilisation cutanée 24 heures et 48 heures suivant un protocole de sensibilisation cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Groupe témoin négatif ■ Groupe témoin positif ■ DP 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Absence de signes de sensibilisation cutanée chez tous les spécimens exposés à la DP
Goldich et collab., 2013 ⁽¹⁷⁾	Chez le lapin, exposition cornéenne à la méchloréthamine (gaz moutarde) pendant 5 minutes, puis décontamination avec 500 ml de solution (n = 16)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aspect de la cornée et des structures ophtalmo- logiques ■ Mesure de la tension intraoculaire ■ Analyse anatomo- pathologique des spécimens ■ Mesure du stress oxydatif systémique avant l'exposition puis aux jours 1, 7 et 22 postexposition 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Solution physiologique ■ DP 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aucune différence en ce qui a trait à l'érosion cornéenne ■ Disparition des déficits épithéliaux de la cornée au jour 3 dans les deux groupes ■ Diminution des opacités cornéennes dans le groupe décontaminé à l'aide de la DP au jour 1 (p < 0,001), au jour 3 (p = 0,012), au jour 12 (p = 0,024), au jour 18 (p = 0,007) et au jour 22 (p = 0,001) ■ Diminution de la néovascularisation cornéenne dans le groupe décontaminé à l'aide de la DP au jour 18 (p = 0,029) et au jour 22 (p = 0,034) ■ Aucune différence en ce qui a trait à l'aspect de l'iris ■ Erreur dans la présentation des données en lien avec l'élévation de la tension intraoculaire, ce qui empêche de tirer des conclusions précises ■ Diminution du stress oxydatif systémique dans le groupe décontaminé à l'aide de la DP au jour 1 (p = 0,007), au jour 7 (p = 0,011) et au jour 22 (p = 0,001)

Tableau 1 Études retenues et leurs caractéristiques - Diphotérine^{MD} (DP) – Suite

Études de cas et séries de cas				
Source	Nombre de patients	Type d'exposition	Traitement	Évolution
Gérard et collab., 2002 ⁽²⁴⁾	1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exposition cutanée et oculaire à un corrosif alcalin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Décontamination avec 1 L de DP une heure postexposition ■ Corticostéroïdes ophtalmiques ■ Antibiotiques ophtalmiques ■ Cycloplégique ophtalmique ■ Ascorbate ophtalmique ■ Mise en place d'un anneau de symblépharon 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Excellente évolution ■ Disparition des opacifications cornéennes ■ Conjonctivalisation d'une région cornéenne
Nehles et collab., 2006 ⁽²³⁾	24 travailleurs d'une usine de métallurgie allemande	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cutanée (n = 9) ou oculaire (n = 15) ■ Corrosif acide (n = 19) ou alcalin (n = 5) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Décontamination initiale avec la DP par le travailleur ■ Deuxième décontamination avec la DP lors de l'évaluation médicale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aucune complication ou séquelle ■ Aucun traitement médical ou chirurgical requis ■ Trois travailleurs ont manqué une journée de travail chacun pour une observation en milieu hospitalier
Donoghue, 2010 ⁽¹⁴⁾	180 travailleurs d'une aluminerie australienne	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exposition cutanée à un corrosif alcalin dans tous les cas 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Décontamination initiale à l'aide de la DP ou de l'eau, au choix du travailleur ■ Deuxième décontamination à l'aide de la DP lors de l'évaluation médicale 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diminution de la gravité et du nombre de brûlures cutanées chez ceux qui ont utilisé la DP comme première solution de décontamination
Étude prospective				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Merle et collab., 2005 ⁽²⁰⁾	Chez l'homme, exposition oculaire à un corrosif alcalin; toutes les personnes exposées ont ensuite été décontaminées initialement avec de l'eau et par la suite avec de l'eau ou de la DP lors de la visite médicale (n = 66)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Évolution des patients et des lésions ophtalmo-logiques s'étant développées à la suite de l'exposition ■ Caractéristiques des patients 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Deuxième décontamination à la DP ■ Deuxième décontamination à l'eau 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réépithélialisation cornéenne plus rapide dans le groupe décontaminé à l'aide de la DP – pour les blessures de grade 1 et de grade 2 (p = 0,02)

† La solution Previn^{MD} est une autre dénomination commerciale pour la solution Diphotérine^{MD} (<http://www.prevor.com/en/aims-and-issues-of-decontamination-in-case-of-chemical-accident-and-human-exposure-to-corrosive-or-irritants-the-diphoterine-solution>).

Tableau 2 Études retenues - Hexafluorine^{MD} (HXF)

Études <i>ex vivo</i>				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Burgher et collab., 2011b ⁽⁴¹⁾	Exposition de spécimens cutanés humains à une solution d'HF à 70 % pendant 20 secondes (n = 70)	<ul style="list-style-type: none"> Analyse anatomo-pathologique des spécimens à intervalles réguliers jusqu'à 24 heures postexposition 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune décontamination Eau pendant 15 minutes, puis application topique de gluconate de calcium à 2,5 % HXF pendant 10 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> Retard d'apparition des lésions sur les spécimens traités avec de l'eau et du gluconate de calcium Absence de toute altération cellulaire sur les spécimens décontaminés avec l'HXF Évaluation subjective sans calcul statistique
Études <i>in vivo</i>				
Source	Intervention	Issues	Groupes	Principaux résultats
Höjer et collab., 2002 ⁽⁴⁴⁾	Chez le rat, exposition cutanée à une solution d'HF à 50 % pendant 3 minutes, attente de 30 secondes, puis décontamination pendant 3 minutes (n = 35)	<ul style="list-style-type: none"> Gravité de la lésion cutanée et évolution du spécimen jusqu'à 5 jours postexposition 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune décontamination Eau Eau suivie d'un gel de gluconate de calcium à 2,5 % HXF 	<ul style="list-style-type: none"> Décontamination à l'eau suivie du gel de gluconate de calcium à 2,5 % semble être plus efficace que l'HXF pour réduire la gravité des brûlures (p < 0,05 aux jours 2 et 3)
Hultén et collab., 2004 ⁽⁴⁵⁾	Chez le rat, exposition cutanée à une solution d'HF à 50 % pendant 3 minutes, attente de 30 secondes, puis décontamination pendant 3 minutes (n = 39)	<ul style="list-style-type: none"> Concentration sérique de calcium ionisé, de fluor ionisé et de potassium à intervalles réguliers jusqu'à 4 heures postexposition 	<ul style="list-style-type: none"> Eau Eau suivie d'un gel de gluconate de calcium à 2,5 % HXF 	<ul style="list-style-type: none"> Tous les animaux ont développé une hypocalcémie, une hyperkaliémie et une hyperfluorémie Aucune différence significative entre les spécimens décontaminés avec de l'eau et ceux décontaminés à l'aide de l'HXF
Études de cas et séries de cas				
Source	Nombre de patients	Type d'exposition	Traitement	Évolution
Mathieu et collab., 2001 ⁽⁴⁶⁾	11 travailleurs d'une usine de métallurgie allemande	<ul style="list-style-type: none"> Cutanée (n = 10) ou oculaire (n = 2) Exposition à l'HF à 40 % (n = 6) ou à une solution d'HF à 6 % et d'HNO₃ à 15 % (n = 5) Aire corporelle exposée moyenne de 4,8 % 	<ul style="list-style-type: none"> 1^{re} décontamination avec l'HXF pendant 2 minutes sur les lieux de l'accident 2^e décontamination avec l'HXF d'une durée inconnue 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune complication ou séquelle Aucune brûlure chimique Aucun suivi médical requis Aucun traitement médical ou chirurgical requis Aucune absence au travail

Tableau 2 Études retenues - Hexafluorine^{MD} (HXF) – Suite

Études de cas et séries de cas – Suite				
Source	Nombre de patients	Type d'exposition	Traitement	Évolution
Soderberg et collab., 2004 ⁽⁴⁷⁾	16 travailleurs œuvrant dans plusieurs usines de métallurgie suédoises	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cutanée (n = 11) ou oculaire (n = 5) ■ Exposition à l'HF à 70 % (n = 2), à une solution d'HF à 6 % et d'HNO₃ à 15 % (n = 13) ou à l'HF d'une concentration inconnue (n = 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mise en place d'une campagne de sensibilisation pour les travailleurs de l'usine ■ 1^{re} décontamination avec l'HXF pendant 1 minute sur les lieux de l'accident 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aucune complication ■ Aucune brûlure chimique grave ■ Aucun suivi médical requis ■ Aucun traitement médical ou chirurgical requis ■ Absentéisme moyen 0,69 ± 0,95 jour
Yoshimura et collab., 2011 ⁽⁴⁰⁾	1 travailleur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exposition d'environ 4 L d'HF à 70 % sur le tronc, le visage, la cuisse et la jambe gauche ■ Aire corporelle exposée d'environ 10 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Décontamination initiale avec de l'eau pendant quelques minutes, sous la douche ■ Application topique d'oxyde de magnésium ■ Décontamination avec 5 L d'HXF 3 heures plus tard ■ Injection de gluconate de calcium à 10 % par voie intraveineuse et intradermique ■ Application d'un gel de gluconate de calcium à 2,5 % sur les lésions ■ Débridement chirurgical et greffe cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bon pronostic cutané ■ Absence de toxicité systémique sauf en ce qui concerne une légère hypocalcémie et une hypomagnésémie
Siéwé et collab., 2012 ⁽⁴⁹⁾	1 travailleur d'une usine de verre et de cristal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exposition faciale à de la vapeur d'HF à 70 % pendant quelques secondes ■ Aire corporelle exposée d'environ 1 à 2 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Décontamination initiale avec l'HXF ■ Application topique d'un gel de gluconate de calcium à 3 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aucune complication ou séquelle ■ Aucun traitement chirurgical requis ■ Aucune absence au travail

Tableau 3 Études non retenues pour cette revue de la littérature

Études non retenues	
Source	Raison pour laquelle l'étude n'a pas été retenue
Gallen et collab., 2000 ⁽⁵²⁾	Article écrit en langue espagnole
Langefeld et collab., 2003 ⁽⁵³⁾	Article écrit en langue allemande
Schrage et collab., 2004b ⁽⁵⁴⁾	Article écrit en langue allemande
Mathieu et collab., 2004	Article non disponible
Lafon, 2005 ⁽⁵⁵⁾	Article écrit en langue espagnole
Schrage et collab., 2005 ⁽⁵⁶⁾	Ne portait pas sur l'efficacité ou l'innocuité de la DP ou de l'HXF
Wang et collab., 2006 ⁽⁵⁷⁾	Ne portait pas sur l'efficacité ou l'innocuité de la DP ou de l'HXF
Rihawi et collab., 2007 ⁽⁵¹⁾	Ne portait pas sur l'efficacité ou l'innocuité de la DP ou de l'HXF
Spöler et collab., 2008 ⁽⁵⁸⁾	Ne portait pas sur l'efficacité ou l'innocuité de la DP ou de l'HXF
Burgher et collab., 2009 ⁽⁵⁹⁾	Extrait d'une conférence, plusieurs données sont manquantes
Mathieu et collab., 2010 ⁽⁶⁰⁾	Extrait d'une conférence, plusieurs données sont manquantes
Ying et collab., 2011 ⁽⁶¹⁾	Article non disponible
Wang et collab., 2011 ⁽⁶²⁾	Article non disponible
Schrage et collab., 2011 ⁽⁶³⁾	Article écrit en langue allemande

Protocole de traitement

Traitement de l'intoxication par la nicotine

Maude St-Onge, M.D., M. Sc., Ph. D., FRCPC
Urgentologue et intensiviste, CHU de Québec – Université Laval
Fellow en pharmacologie clinique et toxicologie, Université de Toronto

René Blais, M.D., FRCPC, ABMT
Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Résumé

Le nombre d'appels concernant des expositions à la nicotine est en augmentation. L'intoxication nicotinique se caractérise par un tableau initial de stimulation des récepteurs nicotiniques accompagnée de vomissements précoces. Si l'absorption est importante, les effets seront d'abord stimulants puis dépresseurs. Tout patient présentant des vomissements à plus d'une reprise, des douleurs abdominales, de l'hypersalivation, de la pâleur ou de la transpiration doit être évalué à l'hôpital. En cas d'exposition cutanée, la peau devra être lavée avec de l'eau, alors que, lors d'une ingestion importante, l'administration de charbon activé pourrait être indiquée. Toutefois, il n'existe pas d'antidote spécifique pour la nicotine. L'atropine peut être employée afin de traiter les symptômes muscariniques, mais elle n'a pas d'effet sur les récepteurs nicotiniques. L'hypotension quant à elle peut répondre à la réplétion volémique ou aux vasopresseurs. Enfin, les convulsions sont traitées à l'aide de benzodiazépines. Dans la grande majorité des cas, l'administration d'un bon traitement de soutien se termine par un rétablissement sans séquelles.

Introduction

Le nombre d'appels aux centres antipoison américains concernant des expositions à la nicotine a augmenté depuis 2010, plus particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans⁽¹⁾. Malheureusement, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur les produits du tabac sont rares, et les études portant sur ces produits sont compliquées par des limitations méthodologiques⁽²⁾. Le présent article vise à résumer les informations actuellement disponibles en ce qui a trait aux mécanismes de toxicité des produits du tabac, à la présentation clinique et au diagnostic de l'intoxication

par la nicotine, en plus de décrire la prise en charge recommandée par le Centre antipoison du Québec.

Mécanismes de toxicité

La nicotine est bien absorbée par les poumons, la muqueuse orale, le tractus intestinal et la peau (absorption plus lente si elle est administrée au moyen d'un timbre transdermique). Comme l'absorption de la nicotine augmente en milieu alcalin, les gommes, les vaporisateurs, les comprimés sublinguaux, les pastilles et les timbres transdermiques sont alcalinisés afin que ce produit soit mieux absorbé. La nicotine a seulement 5 % de liaison protéinique et un volume de distribution de 2,6 L/kg⁽³⁾. Elle est métabolisée de 80 à 90 % par le foie (cytochrome P450 2A6), principalement en cotinine (métabolite peu actif), mais une petite fraction du produit est métabolisée par les poumons et les reins. La toxicité peut être augmentée en présence d'une faible activité du cytochrome P450 2A6. Ce faible niveau d'activité est plus fréquent chez les Asiatiques et les Afro-Américains⁽⁴⁾. Alors que la demi-vie de la nicotine est de 1 à 4 heures (elle diminue lors d'expositions répétées), celle de la cotinine est de 20 heures⁽³⁾. Par ailleurs, il est possible de détecter de la nicotine sous forme inchangée (2 à 35 % d'une dose) dans les urines⁽³⁾.

Une cigarette peut contenir de 13 à 30 mg de nicotine (biodisponibilité de 1 à 1,5 mg après inhalation), alors qu'un cigare peut en contenir de 15 à 40 mg. Cependant, dans le cas des cigarettes électroniques (*e-cigarette*), il n'existe pas de manière standardisée de les tester pour évaluer leur toxicité. De plus, le profil toxicologique de cette sorte de cigarette peut varier considérablement selon la provenance, les matériaux, le type et la source des ingrédients, de même que selon l'usage ou le non-usage de bonnes pratiques de manufacture⁽⁵⁾. Les concentrations en nicotine peuvent varier de 0 à 100 mg/ml dans ces cigarettes.

Bien que peu de données appuient ces dires, des doses létales de 1 mg/kg chez l'enfant et de 30 à 60 mg chez l'adulte ont été notées. Par contre, des patients ont survécu à des doses de 1 à 4 g avec un traitement optimal. La dose de 60 mg correspond en fait à une ingestion de 0,8 mg/kg (pour un individu de 70 kg), et cette dose est nettement inférieure aux doses de 3,3 à 50 mg/kg notées comme étant létales chez le rat⁽⁶⁾.

Présentation clinique

L'intoxication nicotinique (voir le tableau 1) se caractérise par un tableau initial de stimulation des récepteurs cholinergiques nicotiniques accompagnée de vomissements précoces qui ont souvent pour effet de décontaminer dans une certaine mesure le sujet ayant ingéré de la nicotine. Toutefois, si l'absorption est appréciable, les effets seront d'abord stimulants, puis

éventuellement dépresseurs. L'apparition de signes muscariniques (diaphorèse, hypersalivation) est compatible avec une progression de la toxicité. À l'extrême, le décès peut survenir par arythmie cardiaque ou par convulsions lors de la phase de stimulation ou par paralysie musculaire précédée de fasciculations (comme avec la succinylcholine) lors de la phase de dépression⁽⁷⁾.

Tableau 1 Présentation clinique en fonction de la gravité de l'intoxication

Toxicité nicotinique légère	Toxicité nicotinique modérée	Toxicité nicotinique sévère
Nausées Vomissements Pâleur	Hypersalivation Diaphorèse Douleur abdominale Tachypnée Agitation Tremblements Étourdissements Hypertension Tachycardie Vasoconstriction périphérique, coronarienne Arythmies ventriculaires	Bradycardie Hypotension Convulsions Paralysie musculaire Paralysie respiratoire Coma Collapsus cardiovasculaire Décès

Note : Tableau modifié à partir de la base de données TOXINZ Poison Information.

Diagnostic

Le diagnostic de l'intoxication par la nicotine est principalement basé sur une cueillette de données exhaustive ainsi que sur une évaluation clinique minutieuse. Le dosage de la nicotine sérique est généralement peu utile à des fins autres que médico-légales, car il n'est pas disponible en urgence.

Traitement

La plupart des patients exposés à une faible dose de nicotine par voie orale n'auront pas besoin d'évaluation médicale. Il est malgré tout conseillé de rincer la bouche avec de l'eau ou un liquide légèrement acide (comme du jus de fruits), de boire de l'eau, puis de surveiller l'apparition de symptômes pendant environ 4 heures si l'exposition est considérée comme potentiellement

toxique. Souvent, les ingestions importantes provoquent des vomissements dans l'heure qui suit.

Tout patient présentant des vomissements à plus d'une reprise, des douleurs abdominales, de l'hypersalivation, de la pâleur ou de la transpiration doit être évalué à l'hôpital. Chez l'enfant, une évaluation en milieu hospitalier est conseillée pour des doses de 0,2 mg/kg (3 mégots, 1 cigarette) ou plus, ou si l'enfant présente des symptômes de toxicité. L'apparition de léthargie, de secousses musculaires ou d'autres symptômes non gastro-intestinaux dans les 4 heures suivant l'exposition incite à la prudence et à une mise en observation prolongée.

En cas d'exposition cutanée, la peau devra être lavée avec de l'eau pendant au moins 15 minutes. Il faut éviter les solutions alcalines qui pourraient augmenter l'absorption. Lors d'ingestions importantes,

l'administration de charbon de bois activé aqueux pourrait être indiquée. On pourrait aussi considérer des doses répétées de charbon de bois activé aqueux s'il y a ingestion de timbre transdermique. Chez le patient symptomatique; il est conseillé d'effectuer un électrocardiogramme; de faire un monitoring des signes vitaux et du rythme cardiaque du patient; et de procéder à des analyses de laboratoire (des électrolytes, du glucose, du gaz sanguin, du lactate, de la créatinine).

Il n'y a pas d'antidote spécifique pour la nicotine. L'atropine peut être employée pour traiter les symptômes associés à la stimulation des récepteurs muscariniques (hypersalivation, diaphorèse, bradycardie), mais elle n'a pas d'effet sur les récepteurs nicotiques. L'hypotension peut répondre à la réplétion volémique, mais le clinicien devra considérer l'administration de vasopresseurs le cas échéant. Les convulsions sont traitées à l'aide de benzodiazépines. Étant donné que la nicotine a un petit volume de distribution et que sa liaison aux protéines est faible, l'hémodialyse pourrait contribuer à l'élimination de la nicotine s'il s'avérait nécessaire d'avoir recours à cette intervention. Cependant, en pratique, le patient devrait survivre avec un traitement de soutien optimal.

Conclusion

Avec la popularité croissante de la cigarette électronique contenant des cartouches à teneur élevée en nicotine sous forme liquide[®] et des timbres transdermiques de nicotine, il n'est pas surprenant que le nombre d'intoxications par cet alcaloïde ait augmenté au cours des dernières années. Heureusement, un bon traitement de soutien se termine dans la grande majorité des cas par une résolution de la toxicité sans séquelles.

Toxiquiz

4. Parmi ces interventions, laquelle ou lesquelles peuvent faire partie de la prise en charge d'une intoxication par la nicotine?

- A. L'administration d'un antidote antinicotinique.
- B. L'administration de charbon de bois activé lors des expositions cutanées importantes.
- C. L'emploi de l'atropine pour les symptômes muscariniques.
- D. Aucune de ces réponses.
- E. Toutes ces réponses.

- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Maude St-Onge
Pavillon Jeffery Hale
Centre antipoison du Québec
1270, chemin Sainte-Foy, 4^e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Vakkalanka JP, Hardison LS Jr, Holstege CP. Epidemiological trends in electronic cigarette exposures reported to US Poison Centers. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52(5):542-8.
- 2) Mishina EV, Hoffman AC. Clinical pharmacology research strategy for dissolvable tobacco products. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(3):253-62.
- 3) Soghoian, S. Chapter 85 – Nicotine, Dans : Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, rédacteurs. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 10^e édition. McGraw-Hill Education; 2015; p. 1138-42.

- 4) Dempsey DA, St Helen G, Jacob P 3rd, Tyndale RF, Benowitz NL. Genetic and pharmacokinetic determinants of response to transdermal nicotine in white, black and Asian non-smokers. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(6): 687-94.
- 5) Orr MS. Electronic cigarettes in the USA: a summary of available toxicology data and suggestions for the future. *Tob Control.* 2014;23(Suppl. 2):ii18-22.
- 6) Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracking back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol.* 2014;88(1):5-7.
- 7) Bassett RA, Osterhoudt K, Brabazon T. Nicotine poisoning in an infant. *N Engl J Med.* 2014; 370(23):2249-50.
- 8) Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy.* 2010; 0197-5897; 1-16.

Réponses du toxiquiz

1. Quelle loi canadienne régit la nicotine contenue dans le liquide des cigarettes électroniques?

Réponse : C

2. Lequel des énoncés suivants est vrai?

Réponse : B

3. Lequel des énoncés suivants est faux?

Réponse : B

4. Parmi ces interventions, laquelle ou lesquelles peuvent faire partie de la prise en charge d'une intoxication par la nicotine?

Réponse : C

COMITE DE RÉDACTION

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Responsable des chroniques éditorial, revue de la littérature et rapport
Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie,
Institut national de santé publique du Québec

René Blais, rédacteur adjoint

Responsable de la chronique protocole de traitement
Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie,
Institut national de santé publique du Québec

Olivier Jacques-Gagnon

Responsable de la chronique cas clinique
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec

Sophie Gosselin

Responsable de la chronique critique d'un article d'intérêt
Toxicologue médical et urgentologue spécialisée
Centre antipoison du Québec
Département de médecine d'urgence, Centre universitaire de santé McGill
Professeure adjointe, Département de médecine, Université McGill

Maude St-Onge

Responsable de la chronique recherche
Urgentologue-intensiviste, CHU de Québec – Université Laval
Fellow en pharmacologie clinique et toxicologie, Université de Toronto

Patrick Nisse

Responsable de la chronique internationale
Médecin praticien
Centre hospitalier régional universitaire de Lille, France

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante :

<http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1927-0801 (en ligne)

©Gouvernement du Québec (2015)

