

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 3, juillet 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Bulletin d'information toxicologique

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

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

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

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



REVUE DES PARTICULARITÉS DES INTOXICATIONS AIGUËS À LA QUÉTIAPINE

Véronique Bédard, M. Sc.

Pharmacienne, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

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

Introduction

La quétiapine est un antipsychotique atypique de seconde génération de la classe des dibenzothiazépines disponible au Canada et aux États-Unis depuis 1997.⁽¹⁻³⁾ Elle est utilisée principalement dans le traitement des **psychoses** aiguës et chroniques, de la **schizophrénie**, de la maladie affective bipolaire, de la manie aiguë, de la dépression bipolaire et de la dépression majeure.⁽¹⁾ Au niveau pharmacologique, elle a un effet **antagoniste** sur les récepteurs dopaminergiques D₁, D₂ et D₃, **histaminergiques** H₁, **muscariniques** M₁, **adrénergiques** **alpha₁** et **alpha₂** et **sérotoninergiques** 5-HT_{1A} et 5-HT₂, expliquant la **diversité des effets pharmacologiques** et indésirables induits par ce médicament.^(1, 4, 5) Au Canada, elle est offerte en comprimés oraux à libération immédiate et en comprimés oraux à libération prolongée sur 24 heures.⁽²⁾

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

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

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

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

Cas clinique

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

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

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

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

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

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

Méthode

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

Toxicocinétique

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

La NDQ possède une affinité semblable à celle de la quetiapine pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, histaminergiques H₁, adrénergiques alpha₁ et alpha₂ et sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₂.⁽⁵⁾ Elle présente une affinité élevée pour le transporteur de la norépinéphrine, alors que la quetiapine n'a aucun effet à ce niveau et son affinité pour les récepteurs muscariniques M₁ est nettement supérieure à celle de la quetiapine.⁽⁵⁾

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

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

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

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

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

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

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

Effets de la dose et de la concentration sérique

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

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

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

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

Présentation clinique

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

La dépression respiratoire et celle du système nerveux central (SNC) sont dues à un antagonisme des récepteurs histaminergiques H₁.^(16, 21, 22) Elles sont plus fréquentes avec les APA qu'avec les APG.^(21, 22) L'hypotension est induite par le blocage des récepteurs alpha₁ adrénergiques.^(21, 22) Elle est plus fréquente avec les APA qu'avec les APG.⁽²¹⁾ Le blocage des récepteurs alpha₁ adrénergiques peut aussi causer de l'agitation et un myosis.⁽²³⁾ La tachycardie lors d'intoxications aux APA (dont la quétiapine) est secondaire à un effet antimuscarinique et à une réponse réflexe à l'effet hypotenseur.^(22, 23) En surdosage, les APA perdent leur caractère atypique et on peut voir l'apparition de signes extrapyramidaux (SEP).⁽²³⁾

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

Quelques mécanismes ont été envisagés pour expliquer **l'hyperglycémie** lors d'une intoxication à la quétiapine. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques serait en partie responsable de cet effet.^(4, 10) L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} **diminuerait l'absorption de glucose par les cellules musculaires squelettiques**, alors que le blocage des récepteurs 5-HT_{2C} induirait une **résistance à l'insuline**.⁽⁴⁾ L'antagonisme des récepteurs muscariniques M₃ amènerait par ailleurs une diminution de la sécrétion pancréatique d'insuline modulée par l'acétylcholine.⁽⁴⁾

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

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

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

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

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

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

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

Syndrome neuroleptique malin

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

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

Puisque les APA ont un effet antagoniste plus important sur les récepteurs sérotoninergiques que sur les récepteurs dopaminergiques, la probabilité de développer des SEP est plus grande avec les APG qu'avec les APA.^(21, 27) Par ailleurs, le mécanisme suspecté du développement d'un SNM serait un blocage des récepteurs dopaminergiques D₂.⁽²⁷⁾ Pour ces raisons, certains croient que le SNM serait davantage associé à l'usage des APG et que les SNM induits par les APA manifesteraient moins de SEP.⁽²⁷⁾ Une fréquence semblable de SNM entre les APA et les APG a toutefois été démontrée.⁽²¹⁾ Plus spécifiquement, des cas de SNM secondaires à la quétiapine sont rapportés dans la littérature.⁽²⁷⁻³⁰⁾ Bien que cette réaction soit idiosyncrasique, il faut également la suspecter lors d'une intoxication aiguë à la quétiapine.⁽³⁰⁾

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

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

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

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

Rhabdomyolyse

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

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

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

Décontamination gastro-intestinale

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

Charbon de bois activé

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

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

Mesures générales de traitement

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

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

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

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

SNM

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

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

Traitements antidotiques

Il n'existe aucun antidote spécifique aux APA.⁽²³⁾

Benzodiazépines

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

Physostigmine

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

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

Bromocriptine

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

Dantrolène

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

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

Émulsion lipidique

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

Autres

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

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

Techniques d'épuration extrarénale

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

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

Circulation extracorporelle

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

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

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

Conclusion

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

Pour toute correspondance

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

Références

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

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

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