

# Infotox

*Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique*

WWW.TOXICOLOGIE-CLINIQUE.ORG

N°13 - AOUT 2001

## *Société de Toxicologie Clinique*

### *Président :*

Dr V. DANIEL

### *Vice Présidents :*

Mme J. ARDITTI  
Pr P. MAHIEU

### *Secrétaire général :*

Dr F. FLESCHE

### *Secrétaire adjoint :*

Dr J. MANEL

### *Treasorier :*

Dr J.M DROY

### *Treasorier adjoint :*

Dr R. GARNIER

### *Délégués*

Dr P. HARRY  
Dr R. DUCLUZEAU

## *Infotox*

### *Rédaction :*

Dr J.M DROY  
Dr J.P LEROY

### *Téléphone :*

02 32 88 80 50

### *Télécopie :*

02 32 88 81 28

### *Courriel : (ou Email)*

Infotox@chu-rouen.fr

## *Sommaire*

*Editorial.....p1*

*Dossier: .....p2*

*Congrès Bruxelles  
Congrès La Clusaz*

*Dates à retenir...p9*

## *Bloc Notes*

*Lyon, SFT-STC  
15-16 novembre 2001*

*Tunis, STC-SFTA  
Mars 2002*

## *Editorial*

L'accalmie du mois d'août nous donne l'occasion de faire le point sur l'année " toxicologique " écoulée. Deux congrès importants ont marqué avec fruit la période 2000-2001 : Bruxelles en décembre, La Clusaz en mars. Lors du premier, la STC accueillait la SFTA ; celle-ci lui rendait la pareille lors du second. Nous ne soulignerons jamais assez la bonne entente, particulièrement propice aux échanges scientifiques, qui existe entre Toxicologues analystes et Toxicologues cliniciens. Loin de représenter une perte de temps, les congrès nous rappellent combien il est important de réactiver et renforcer les liens existants et d'en créer de nouveaux dans la grande famille de la Toxicologie. Nos amis de la SFTA et nous-mêmes ne pouvons que nous réjouir de notre (nos) collaboration(s) et de notre (nos) complémentarité(s), à nouveau mises en évidence, et sur lesquelles règne un esprit à proprement parler confraternel.

Nous nous proposons donc de revenir sur les thèmes abordés lors de ces deux manifestations, thèmes qui nous concernent et nous préoccupent dans notre pratique quotidienne. La soumission chimique révèle de tristes exemples. Nous pouvons intervenir et apporter nos connaissances et nos compétences dans la prise en charge des victimes de ce phénomène de société qui se manifeste à une fréquence accrue. Les grands syndromes toxiques bénéficient d'un nouvel éclairage rendu possible par la recherche et la mise en commun des données.

Le congrès de Bruxelles nous a également permis une approche rationnelle des " menaces " sous-jacentes recelées dans l'alimentation, menaces souvent médiatisées à outrance. Vous retrouverez au fil des pages le programme de ces journées...

De plus en plus, les toxicologues apparaissent comme les observateurs et acteurs d'une société aux prises avec la multiplication des substances nocives, souvent détournées de leur usage initial. Notre communauté constitue une autorité scientifique reconnue, que particuliers et praticiens issus d'autres disciplines, voire représentants de la justice, n'hésitent plus à consulter. Non seulement il nous incombe d'inciter à la vigilance, mais nous avons aussi notre mot à dire dans un monde où criminalité et ignorance forment parfois un mélange fatal...

Insistons sur la nécessité d'informer à quelque niveau que ce soit et de partager les découvertes et les connaissances les plus récemment acquises et sur l'apport conjugué de la Toxicologie clinique et de la Toxicologie analytique, dont tout un chacun a pu ou pourra bénéficier.

Cette réflexion sur le rôle du Médecin toxicologue n'est pas la moins intéressante à aborder de par les perspectives qu'elle nous laisse entrevoir...

Bonne rentrée ou bonne fin de vacances.

La rédaction.

**Le XXXVIII<sup>ème</sup> Congrès de la STC, organisé à Bruxelles en décembre 2000, a bénéficié de la participation active de la SFTA. Trois grands thèmes se sont dégagés des différentes communications et la rédaction d'INFOTOX en a élaboré une synthèse.**

## **I ACTUALISATION DES GRANDS SYNDROMES EN TOXICOLOGIE**

### **Approches biologiques des " nouveaux " syndromes**

M. Mallaret\*, V. Danel\*\*

\*Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

\*\*Unité de Toxicologie Clinique, CHU – BP 217 – 38043 Grenoble Cedex 9

Les " nouveaux " syndromes liés à la majoration de la concentration ou des effets de certains neuromédiateurs doivent être précocement diagnostiqués pour permettre un traitement symptomatique adapté.

L'utilisation de médicaments plus spécifiques sur certains neuromédiateurs, la fréquence des interactions et l'usage de nouvelles drogues expliquent l'émergence de ces nouveaux syndromes. Les données biologiques permettent de mieux préciser la part des syndromes sérotoninergique, glutamatergique, dopaminergique, noradrénergique et cholinergique.

Les conséquences toxiques aiguës peuvent être mises en évidence expérimentalement.

Malgré l'intrication fréquente de ces syndromes, la caractérisation expérimentale et clinique des symptômes permet d'envisager des options thérapeutiques plus ciblées, mais encore non officiellement reconnues.

### **Le syndrome sérotoninergique**

P. Lheureux, A. Juvenois, P. Guérisse  
*Service des Urgences, Unité de Toxicologie Aiguë, CUB Hôpital Erasme, Bruxelles*

Le syndrome sérotoninergique (SS), décrit par Sternbach au début des années 90, a été évoqué occasionnellement dans la littérature depuis les années 60. Toutefois, son existence en tant qu'entité nosologique est encore parfois contestée, de même que sa relation au syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

Le développement du SS fait habituellement suite à la prise d'une ou plusieurs substances qui favorisent la neurotransmission sérotoninergique : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, agonistes sérotoninergiques, précurseurs de la sérotonine ou inhibiteurs de son métabolisme, comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase. Une prédisposition individuelle est suspectée, sans être formellement établie.

La principale difficulté consiste dans l'identification de ce syndrome, parfois noyé dans une présentation clinique plus complexe encore, liée aux autres affections du patient. Le tableau clinique, de gravité variable, comprend habituellement plusieurs composantes : cognitive, comportementale, neuromusculaire et végétative. Sternbach a proposé d'étayer le diagnostic de SS par la présence d'au moins 3 des 10 signes suivants : agitation, troubles du comportement, myoclonies, hyperréflexie, sueurs, frissons, tremblements, diarrhées, incoordination motrice et fièvre. Plus récemment, Whyte a proposé de classer les signes évocateurs en majeurs et en mineurs en fonction de leur fréquence chez les patients atteints de SS. Les tremblements peuvent être considérés comme le signe le plus constant. Dans les cas les plus graves, le SS peut progresser vers le coma, les convulsions, l'arrêt cardiocirculatoire, la défaillance multiorganique et la coagulation intravasculaire disséminée. Heureusement, la plupart des patients présentant un SS voient leur état s'améliorer après l'arrêt des produits en cause avec un traitement symptomatique et conservateur (antipyrétiques, ventilation assistée). Certaines approches thérapeutiques plus spécifiques ont toutefois été développées pour les cas les plus sévères et font appel à des antagonistes de la sérotonine, en particuliers des récepteurs 5HT<sub>2</sub> qui semblent impliqués dans la genèse du SS. Des résultats favorables ont été rapportés avec le propranolol, la méthysergide, la cyproheptadine et la chlorpromazine. Seuls ces deux derniers agents ont fait l'objet d'études plus systématiques.

### **Ecstasy, hyperthermie et désordres ioniques**

J.A. Henry

Academic Department of Accident & Emergency Medicine, Imperial College School of Medicine, St Mary's Hospital, London W2 1NY

La 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, " ecstasy ") est devenue populaire

comme drogue de soumission aux Etats-Unis au cours des années 80, où les complications les plus fréquemment reportées étaient les arythmies cardiaques. Dans les années 90, elle fait son apparition en Europe, où se manifeste un autre modèle de toxicité. Plusieurs cas mortels d'hyperthermie avec coagulation intravasculaire disséminée, rhabdomyolyse et insuffisance rénale sont reportés. Il apparaît bientôt qu'il s'agit de cas de coups de chaleur dus à l'usage de cette substance en association avec la danse prolongée et l'absence d'hydratation dans une atmosphère chaude et confinée. La prise en charge comprend une réhydratation intensive et l'administration de dantrolène quand la température corporelle excède 39°. Deux cas d'hyponatrémie symptomatique ont été reportés en 1993, suivis par d'autres, dont un où le taux de vasopressine était anormalement élevé. Cela s'explique par le fait que la sécrétion de vasopressine est relayée par des mécanismes sérotoninergiques, et la MDMA, qui provoque une libération de sérotonine, induit une élévation importante de la sécrétion de vasopressine. C'est pourquoi l'ingestion d'eau en excès après la prise de MDMA peut provoquer une hyponatrémie sévère, voire fatale. Le point clé de la prise en charge consiste dans la restriction des apports liquides ; l'emploi de soluté salin hypertonique, furosemide ou mannitol peut également être envisagé. D'autres complications aiguës ont également été signalées, parmi lesquelles une hépatotoxicité et une hémorragie cérébrale. Cependant, le problème le plus crucial est sans doute la neurotoxicité. La MDMA s'est révélée toxique sur les récepteurs de la sérotonine chez toutes les espèces animales testées à des doses similaires à celles employées par les utilisateurs d'ecstasy. Plus de douze cas reportés ont montré que la MDMA affecte la mémoire, et on évoque aussi la possibilité de voir apparaître des maladies mentales (syndromes dépressifs sévères entre autres ) plusieurs années après l'arrêt.

## **II APPORT DU LABORATOIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS**

### **Phase pré-analytique : les prélèvements biologiques**

P. Kintz

*Institut de Médecine Légale, 11 rue Humann, 67000 Strasbourg*

L'analyse toxicologique, décidée par le clinicien, se doit de répondre simplement aux critères

suivants : établir, confirmer ou infirmer le diagnostic d'intoxication, évaluer l'importance et donc la gravité de l'intoxication pour orienter les éventuels choix thérapeutiques, contrôler l'élimination du ou des toxiques et apprécier l'efficacité d'un traitement spécifique.

Ainsi, l'analyse toxicologique est basée sur des échantillons biologiques de qualité, un personnel suffisant et compétent, des équipements analytiques performants et une interprétation rigoureuse des résultats.

Phase initiale déterminante, c'est la qualité du prélèvement qui va conditionner celle des résultats. Dans un souci d'optimisation, il y a lieu de considérer la nature des échantillons biologiques à prélever (sang, urines, cheveux, lavage gastrique ou matières fécales), leur délai d'acheminement au laboratoire, leurs modalités de conservation sur site ainsi que les informations indispensables.

Quant à l'analyste, il se voit confronté à des exigences spécifiques : disposer de prélèvements corrects et d'un matériel adapté à sa mission, connaître l'anamnèse, s'informer sur les nouvelles substances, trouver de la bibliographie et disposer des substances et de leurs métabolites comme référence.

Si les cas d'empoisonnement sont rares, plusieurs indications peuvent justifier une analyse toxicologique complète, comme les intoxications avec implications médico-légales, intoxications sur le lieu de travail, les intoxications par produits stupéfiants, les agressions par agent chimique, les intoxications par le monoxyde de carbone (responsabilité du propriétaire ou de l'installateur) et les cas de soumission chimique (vieillard " chimiquement " battu, viol... ).

Dans ces contextes, les prélèvements (sang, urine et cheveux) doivent être effectués au plus tôt afin de garantir une observation complète et documentée pouvant ensuite être produite en justice.

Le rapprochement des sociétés savantes de cliniciens et d'analystes démontre bien la nécessaire confrontation des observations.

### **Possibilités et limites de la toxicologie analytique moderne**

R. Wennig

*LNS – Toxicologie, Centre Universitaire, CRP – Santé, Luxembourg*

Le développement impressionnant de la toxicologie analytique au cours des dernières années a favorisé l'essor des techniques d'extraction et d'isolement. Le toxicologue analyste dispose également d'une large gamme de méthodes chromatographiques et

électrophorétiques (CCM, HPLC, GC, CE) et spectroscopiques (UV-VIS, IR, MS etc.), souvent combinées. On assiste à l'apparition de nouvelles techniques d'analyse encore plus sophistiquées telles que LC-MS/MD, Tof-SIMS, etc.

Les avantages et les désavantages des différentes techniques séparatives (chromatographiques) et non-séparatives (immunométriques) sont étudiés. L'utilisation exclusive et non critique des techniques immunométriques n'est pas recommandée. Ces techniques valent surtout pour leur simplicité et la possibilité d'automatisation qu'elles offrent, notamment dans le suivi thérapeutique par le dosage des médicaments (TDM). Néanmoins elles peuvent conduire à des erreurs de diagnostic en toxicologie hospitalière d'urgence. L'instrumentation analytique moderne ne pourra cependant jamais remplacer le savoir-faire des experts chevronnés (toxicologues analystes et cliniciens en étroite collaboration) dans l'interprétation critique des résultats d'analyse. Ce processus d'interprétation fera de plus en plus fréquemment appel à la biologie moléculaire, aux marqueurs biologiques, ainsi qu'aux aspects pharmacocinétiques, pharmacogénétiques et métaboliques pouvant varier entre autre selon l'origine ethnique des patients.

C'est le toxicologue analyste qui doit faire connaître les performances et les limites des méthodes analytiques aux cliniciens et aux médecins légistes faisant appel aux laboratoires de toxicologie. Il est également souhaitable que l'analyse toxicologique soit aussi exhaustive et détaillée que possible pour permettre le cas échéant le dépistage de toxiques non soupçonnés et/ou de faciliter l'interprétation des résultats à cause des interactions médicamenteuses possibles. Rappelons enfin qu'un bilan toxicologique complet effectué par un personnel qualifié et expérimenté utilisant un arsenal analytique performant peut faire évoluer un cas clinique a priori banal vers des investigations médico-légales.

## **Métaux et toxicologie analytique hospitalière**

J.P. Goullé, C. Lacroix

*Groupe Hospitalier du Havre*

En toxicologie hospitalière, la recherche et le dosage d'un certain nombre de métaux relèvent de la pratique quotidienne : surveillance d'une exposition à l'aluminium chez l'insuffisant rénal, diagnostic et surveillance d'une intoxication par les métaux lourds, toxicologie des éléments trace essentiels, étiologie d'une intoxication volontaire, accidentelle ou criminelle.

Les dosages sont le plus souvent réalisés par spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA). Le nombre de métaux que l'on peut mesurer par SAA est de l'ordre de 20 en version flamme et 40 en version four. L'introduction de la torche à plasma (ICP) et les progrès analytiques déterminants de cette technique ont modifié radicalement cette approche en permettant la mesure simultanée de 70 éléments, lorsque l'ICP est couplée à un détecteur de masse. Baisse sensible du coût d'investissement et performances accrues en font aujourd'hui une technique de choix.

## **Rôle du laboratoire de toxicologie dans le suivi des patients intoxiqués ou exposés aux solvants**

PE Wallemarcq, V. Haufroid

*Clinique Universitaire St Luc, B – 120 Bruxelles*

L'intoxication aux solvants connaît deux situations distinctes : l'intoxication aiguë, liée à l'ingestion accidentelle ou volontaire d'un solvant et l'intoxication chronique, qui fait le plus souvent suite à une exposition professionnelle. La nature du solvant, les signes cliniques et l'approche analytique pourront être différents.

Les intoxications aiguës rencontrées aux urgences impliquent l'éthanol, le méthanol et l'éthylène glycol. Le laboratoire de toxicologie est confronté à des analyses urgentes comme le dosage du méthanol/éthylène glycol et de l'éthanol utilisé comme inhibiteur de l'ADH. Le dosage du formiate, métabolite toxique du méthanol, peut être envisagé car il permet de " dater " l'intoxication. Le suivi de la décroissance des taux de méthanol/éthylène glycol ainsi que du maintien d'un taux d'éthanol voisin de 1g/l s'effectue par chromatographie gazeuse (GC-FID). Le dosage du formiate s'effectue quant à lui par GC (LOD 0.2 µg/ml) ou par méthode enzymatique (LOD 10 µg/ml).

Dans l'évaluation de l'exposition chronique aux solvants, le dosage urinaire des substances non métabolisées, sur un échantillon recueilli en fin de poste de travail, est très utile pour quantifier une exposition aux alcools et aux cétones (méthanol, isopropanol, acétone, méthyléthylcétone...). Le dosage des métabolites urinaires est, en général, l'option préférée pour l'évaluation de l'exposition aux hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylène...) ou aux hydrocarbures halogénés (trichloroéthylène...) et présente, par rapport au dosage des substances mères dans le sang, l'avantage d'être moins sensible aux contaminations externes lors de la phase de

prélèvement. Les techniques analytiques mises en œuvre seront la GC avec injection " headspace " et la chromatographie liquide haute performance (HPLC).

## **Médicaments d'origine végétale et toxicologie analytique hospitalière**

J.M. Gaulier, G. Lachâtre

*Service de Pharmacologie et Toxicologie, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex*

Le monde végétal est sans doute la source médicinale originelle la plus importante. Aujourd'hui encore, de nombreux médicaments issus principalement de trois grandes familles (**alcaloïdes, hétérosides, bases xanthiques**) sont utilisés en thérapeutique humaine. D'un usage très courant et/ou dotés d'une toxicité intrinsèque élevée, ils peuvent être à l'origine d'intoxications. Dans tous les cas, il est intéressant d'identifier et de doser ces principes actifs et/ou leurs métabolites dans le sérum ou le sang total.

Trois grands types de techniques permettent d'effectuer ces analyses : immunochimie, chromatographie en phase gazeuse et chromatographie en phase liquide couplées à des détecteurs appropriés. Leur application est discutée en fonction de plusieurs paramètres : existence de techniques commercialisées, rapidité, sensibilité, spécificité, facilité de mise en œuvre, nature des composés à doser...

Pour chaque médicament, on évoque les précautions à prendre dans l'interprétation des résultats en fonction de l'instant du prélèvement, du devenir des composés à identifier et à doser, de leur toxicodynamique et enfin du traitement mis en œuvre.

## **Apport du laboratoire dans la prise en charge des intoxications par les stupéfiants et " rave drugs "**

A. Verstraete

*Laboratorium voor klinische bilogie, Universitair Ziekenhuis, Gent*

Dans la détection des intoxications par les drogues illégales, la tâche du laboratoire est facilitée par l'existence d'immunoessais rapides et automatisés pour détecter les classes de drogues classiques (amphétamines, cannabis, cocaïne, opiacés, LSD) dans les urines. Si le résultat du dépistage est très utile au clinicien qui peut entreprendre le traitement sans attendre l'analyse de confirmation, de nombreux faux négatifs et faux positifs ont été décrits, ce

qui rend l'interprétation délicate. Par exemple, un immunoessai positif aux opiacés ne correspond pas nécessairement à une prise récente d'héroïne, mais peut s'expliquer par l'absorption d'un sirop contre la toux. Les molécules de type ecstasy sont mieux détectées par les immunoessais pour la métamphétamine que par les immunoessais pour les amphétamines. Le résultat d'une analyse des urines ne permet que rarement d'évaluer la gravité d'une intoxication. Beaucoup de stupéfiants ne sont pas décelables par cette méthode (**kétamine, GHB, opioïdes, psilocybine...**). Une analyse de confirmation (par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse) ou un screening plus large sera parfois nécessaire. Dans trois cas d'intoxications aux " nouvelles drogues " (GHB, gamma-butyrolactone [GBL] et 4-MTA), identifiées dans le laboratoire de l'Hôpital universitaire de Gand, les renseignements cliniques (coma profond avec un réveil rapide pour le GHB et le GBL), l'analyse de la substance ingérée par CPG-SM (GHB et GBL) et/ou la recherche d'informations sur Internet (par exemple le spectre de masse de la 4-MTA sur le site du London Toxicology Group, [www.londontox.org](http://www.londontox.org)) ont contribué à la découverte de la nature des toxiques.

## **III SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE**

### **Diagnostic des contaminations alimentaires par les PCB et dioxines**

A. Bernard

*Professeur à l'Université catholique de Louvain, e-mail : [bernard@toxi.ucl.ac.be](mailto:bernard@toxi.ucl.ac.be)*

Les polychlorobiphényles (PCBs) et dioxines (polychlorodibenzodioxines, PCDDs et polychlorodibenzo-furannes, PCDFs) sont des polluants ubiquitaires apparaissant comme contaminants dans de nombreux procédés chimiques ou thermiques mettant en jeu du chlore et des composés organiques. Les congénères ayant une activité dioxine (pouvant activer le récepteur intracellulaire Ah) sont au nombre de 30. Toutes ces molécules, à la fois chimiquement très stables et très peu hydrosolubles, s'accumulent dans les compartiments graisseux le long des chaînes trophiques. Les dioxines sont des poisons caractérisés par une signature (proportions des PCDDs et des PCDFs) très utile à l'identification des sources de contamination. En effet, lors des procédés de combustion, tous les congénères de

dioxines et de furannes sont présents mais dans des proportions qui reflètent le type de combustible et les caractéristiques de l'installation (PCDDs/PCDFs : 0,25-0,75). En revanche, les processus chimiques se caractérisent par des signatures beaucoup plus simples, constituées de quelques congénères dominants : dioxines ou furannes. En dehors de l'impact des accidents industriels, les seuls effets décrits à ce jour chez l'homme sont d'ordre neurologiques et hormonaux infracliniques. Ils sont surtout liés à une exposition *in utero* et décelables uniquement sur un plan épidémiologique. Les PCBs et dioxines n'étant pas génotoxiques, l'évaluation des risques repose sur le concept de la charge corporelle (concentrations en TEQ dans les graisses à l'équilibre). C'est sur cette base que l'OMS a recommandé des doses journalières acceptables, entre 1 et 4 pg TEQ/kg. Compte tenu de ces données, les risques sanitaires de la crise dioxine en Belgique ont été jugés improbables.

### **L'incident dioxine de 1999 : gestion et évaluation du risque**

J.L. Willems

*Heymans Institute, RUG, Gent and Hoge Gezondheidsraad, Brussels*

Les PCDDs, les PCDFs et les PCBs appartiennent à trois familles chimiques différentes, mais du point de vue toxicologique, deux familles peuvent être distinguées : les PCDDs, les PCDFs et les PCBs apparentés à la dioxine (les " dioxines ") et les PCBs non apparentés à la dioxine.

La toxicité combinée d'une série de congénères du premier groupe est exprimée en terme d'Equivalents Toxiques (Toxic Equivalents, TEQ) du congénère le plus toxique, 2,3,7,8 PCDD, sur la base des Facteurs Toxiques Equivalents (Toxic Equivalent Factors, TEF). L'évaluation prédictive et régulatrice du risque lié aux " dioxines " a conduit à l'identification d'une Dose Journalière Tolérée (Tolerated Daily Intake, TDI). Cela aurait dû entraîner la mise au point d'une norme pour ces substances contenues dans les différents aliments. Mais, dans la pratique, des normes ont été établies pour certains aliments dans certains pays sans que l'on parvienne à un consensus européen. Il n'existe pas de TDI pour les PCBs non apparentés à la dioxine et, là encore, les normes varient largement suivant les pays. L'absence de normes valables pour tous a été l'obstacle le plus important dans la gestion de l'incident dioxine de 1999. De surcroît, le manque de transparence de la chaîne alimentaire en Belgique, de même que le

manque d'informations détaillées sur les techniques de transformation ont transformé l'incident dioxine en une crise, voire une catastrophe économique. La principale mission du corps scientifique, qui soutient les Agences de l'Alimentation, consiste à identifier les points critiques de la production alimentaire, préconiser des mesures de contrôle appropriées et définir des normes pour les différents produits en fonction du TDI et d'objectifs accessibles. L'évaluation du risque, effectuée dès la survenue de l'accident ou plus tard, par des scientifiques, a fourni différentes conclusions : absence de risque, risque important, risque partiel. Ces conclusions, cependant, n'ont pas eu d'impact significatif sur les décisions prises dans la gestion de la crise.

***Du 12 au 16 mars 2001 s'est tenu à la Clusaz le 9ème Congrès de la SFTA, avec une participation active de la STC. Deux thèmes, les benzodiazépines et la soumission chimique, abordés lors des conférences, concernent tout particulièrement nos activités, et nous en reprenons ci-après l'essentiel.***

## **I LES BENZODIAZEPINES**

### **Relations entre concentrations des benzodiazépines dans les milieux biologiques et leurs effets pharmacologiques**

B. Diquet, B. Lebrun-Vignes, G. Aymard, D. Warot

Service de pharmacologie, CHU Pitié-Salpêtrière, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris

Deux situations diamétralement opposées quant à l'évaluation pharmacocinétique des benzodiazépines (BZD) sont apparentées dans l'optique toxicologique : l'usage criminel et l'intoxication accidentelle ou volontaire.

Les BZD présentées comme hypnotiques (triazolam, flunitrazépam, témazépam...) ou anxiolytiques (lorazépam) ont été plus régulièrement utilisées dans les cas de soumission médicamenteuse. L'idéal sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique dans l'emploi de ces molécules serait alors de

présenter à la fois une cinétique de diffusion élevée vers les structures encéphaliques et une élimination rapide. Aux doses employées, les effets désinhibiteurs et amnésiants sont atteints chez la majorité des sujets sans obtenir d'effets sédatifs prononcés, ce qui permet d'agir en pleine conscience ; une mise en évidence difficile dans les milieux biologiques semble être aussi un critère de choix de ces molécules. La conjonction de ces paramètres rend ainsi particulièrement délicates la mesure et l'interprétation des concentrations dans les milieux biologiques. C'est pourtant cette situation qui est la mieux prédite par les études de screening et de PK-PD en psychopharmacologie clinique. Différents modèles et plans expérimentaux ont en effet permis de déterminer des  $CE_{50}$  susceptibles de servir de référence ou de substitut de fourchette thérapeutique et d'interpréter les dosages plasmatiques en regard d'un effet " clinique " expérimental. Les données chez les patients traités sont nettement moins parcellaires et concernent les indications " anxiété " et " attaques de panique " (alprazolam), pertinentes d'un point de vue thérapeutique, mais pas dans une approche toxicologique. Tout autre est la démarche dans le cas des intoxications (suicides), où la dose est le premier facteur à prendre en compte indépendamment de la molécule employée puisque, après normalisation sur la puissance intrinsèque de chaque substance, toutes sont capables de produire les mêmes effets. Seules diffèrent les constantes fractionnelles d'élimination ; encore faut-il se situer dans une zone de cinétique linéaire, ce qui n'est pas vérifié dans la plupart des cas. Les zones " toxiques " ne sont pas clairement définies et varient de surcroît selon les individus. Il y a donc une relation concentration/effet toxique non généralisable. Par exemple, diverses études démontrent une réponse exacerbée aux BZD chez le patient âgé, comparativement au sujet jeune. Les modifications physiologiques liées à l'âge peuvent expliquer la plupart des modifications pharmacocinétiques des molécules, qui seraient elles-mêmes responsables d'un surdosage relatif. Cependant, les études conduites spécifiquement sur cette population ne permettent pas d'exclure une grande différence de sensibilité pharmacodynamique des patients âgés, ce qui remet en question la pertinence de l'interprétation d'un dosage isolé.

## II LA SOUMISSION CHIMIQUE

### Soumission chimique : hypothèses neurobiologiques

M. Mallaret

CEIP, Laboratoire de Pharmacologie,  
CHU, 38043 Grenoble cedex 09

La soumission chimique incluant toutes les substances psychoactives (médicamenteuses et toxiques) est un concept récent, même si l'usage criminel de substances psychoactives (alcool éthylique, par exemple) est connu depuis fort longtemps. Auparavant sous-estimée par le monde médical, la soumission chimique fait aujourd'hui l'objet de nombreuses informations auprès du grand public ; elle induit des inquiétudes souvent justifiées et donne lieu à d'importantes campagnes de prévention, en particulier aux Etats-Unis. La grande diversité des substances concernées, l'absence de certitudes sur les mécanismes physiopathologiques, la crainte de déclarations abusives de soumission chimique et la multiplicité des intervenants amenés à collaborer ont ralenti le processus de notification et d'exploration de ce syndrome.

Emettre des hypothèses sur les mécanismes neurobiologiques mis en jeu dans le syndrome de la soumission chimique, en excluant les aspects " purement " psychologiques, psychanalytiques et sociologiques, devrait permettre de préciser le mode d'action des substances psychoactives dans la genèse de ces troubles.

Les données de la littérature sur lesquelles se base cette évaluation permettent de retenir l'affirmation suivante : la soumission chimique fait intervenir l'agresseur, la victime et la substance psychoactive. L'agresseur peut éventuellement " créer " un environnement psychologique favorable à son acte. Sous l'effet chimique, les différentes capacités cognitives de la victime (sa mémoire, ses capacités d'éveil, d'attention et de réponse à une agression) vont être perturbées.

L'implication des neuromédiateurs comme le GABA, le glutamate et l'acétylcholine semble prédominante dans le fonctionnement cognitif de l'individu et dans les phénomènes de soumission chimique. Les études fonctionnelles (IRM fonctionnelle etc.) du comportement humain devraient à l'avenir permettre de préciser l'effet des substances psychoactives. Les données sur les mécanismes d'action de substances aussi différentes que l'alcool éthylique, les benzodiazépines (flunitrazépam etc.), les antagonistes du NMDA (kétamine, gammahydroxybutyrate de sodium,

phencyclidine), les anticholinergiques (atropine, datura) permettent d'expliquer la similitude entre certains effets pouvant favoriser une soumission chimique, mais aussi les différences sémiologiques. Les altérations mnésiques induites par les différentes substances chimiques sont les mieux explorées. L'alcool éthylique, hormis sa toxicité chronique, a des effets amnésiants (troubles du rappel), en raison de son action sur le récepteur au GABA et aux benzodiazépines.

Parmi les cinq formes de mémoire faisant l'objet d'un consensus scientifique (mémoire de travail, mémoire épisodique, mémoire sémantique, mémoire procédurale et phénomènes d'amorçage perceptif), les BZD altèrent essentiellement la mémoire épisodique et l'amorçage perceptif. Des effets différents peuvent exister pour des médicaments de même classe : si le diazépam et le lorazépam altèrent tous deux la mémoire épisodique, le lorazépam perturbe seul l'amorçage perceptif. Les effets amnésiants de la kétamine ont été précisés. Les troubles de l'attention expliquent d'autres aspects de la soumission chimique. Les conséquences intracellulaires (géniques et protéiques) restent en revanche encore hypothétiques.

La soumission chimique est un syndrome complexe, interaction entre un agresseur, une victime de cet acte criminel et des substances psychoactives très diverses ayant en commun des propriétés amnésiantes et sédatives. Outre l'indispensable répression de cet acte, il est nécessaire de prévenir ce syndrome en informant les nombreux intervenants concernés et les victimes potentielles, mais aussi en augmentant le contrôle des substances à risque et en favorisant le développement de substances (au potentiel thérapeutique conservé) dénuées de ce risque devenu inacceptable.

## **La soumission chimique. Aspects analytiques et expertises médico-légales**

P. Kintz

Institut de Médecine Légale, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg

La soumission chimique peut être définie comme l'administration de substances psychoactives à une personne à des fins délictueuses ou criminelles. Lors de cette conférence, l'auteur a fait, à partir de son expérience d'expert judiciaire, une synthèse des circonstances des agressions, des produits utilisés, des

prélèvements à effectuer sur les victimes ainsi que des aspects analytiques les plus performants.

Des dossiers d'expertises judiciaires effectuées depuis 1990 à l'Institut de Médecine légale de Strasbourg, revus à cette occasion, ont été extraites les informations les plus significatives en termes de moyen d'introduction du produit dans l'organisme, d'identité chimique du produit, d'intérêt du recueil de différents prélèvements biologiques et de difficultés analytiques.

Les femmes, les enfants et les personnes âgées apparaissent comme les victimes les plus habituelles. L'empoisonnement par un membre de la famille est fréquent chez les enfants (pour obtenir une sédation soit à visée pédophile, soit simplement pour " avoir la paix ") et les personnes âgées (pour détourner leur vigilance).

Ces cas représentent moins de 10 % de nos observations. La majorité des observations concernent des jeunes filles, à qui leur agresseur administre une substance afin de diminuer leur résistance à l'acte sexuel.

Les produits sont majoritairement incorporés dans des boissons, essentiellement le café ou les préparations alcoolisées. Les aliments, comme les pâtisseries, sont peu utilisés.

Le zolpidem est le composé le plus fréquemment rencontré. Il est suivi par les benzodiazépines (lorazépam, bromazépam, flunitrazépam...), les neuroleptiques (halopéridol, prométhazine...) et les produits stupéfiants (cannabis, MDMA, LSD, kétamine...). Le GHB n'a pas encore été observé.

Très (trop) souvent, aucun prélèvement biologique n'a été effectué lors de la prise en charge et l'expert doit alors travailler sur dossier, ce qui peut être très difficile.

Idéalement, l'analyse toxicologique devrait s'appuyer sur du sang, des urines et des cheveux, en proscrivant l'immuno-chimie et en faisant des couplages à la spectrométrie de masse, règle absolue.

En conclusion, chaque cas de soumission chimique (relevant des assises) doit être documenté au mieux, mais le diagnostic toxicologique est malaisé. Souvent, les produits utilisés ont des demi-vies courtes, les concentrations circulantes sont faibles, les prélèvements tardifs et les laboratoires d'analyses sous-équipés. Il conviendrait, dans ce domaine spécifique, de n'accréditer que quelques laboratoires sur le territoire national.



## A RETENIR

### Congrès et Réunions

- \* **North American Conference of Clinical Toxicology (AACT) : Annual Scientific Meeting 4-9/10/2001, Montréal, Québec, Canada**
- \* **2eme journée internationale de toxicologie hospitalière SFTA-BLT (société belgo-luxembourgeoise de toxicologie), Liège : 25-26/10/2001**
- \* **STC-SFT : Lyon, 15-16/11/2001 - 1<sup>er</sup> Congrès commun avec la société française de toxicologie**

Thème : Evaluation de la sécurité des médicaments, de l'animal à l'homme

- ? Pré-requis de toxicologie pour les essais de phase 1
- ? Lignes directrices en immunotoxicologie
- ? Etat actuel de l'utilisation des antidotes
- ? Comparaison des données pré-cliniques et cliniques en toxicologie clinique
- ? Pouvoir addictif des médicaments
- ? Médicaments humains et environnement
- ? Effets indésirables des médicaments : pharmacoépidémiologie vs pharmacovigilance
- ? Télémétrie dans les études de toxicologie
- ? Pharmacologie de sécurité : état des lieux

Au cours du congrès, assemblées générales de la STC et de SFT ; remise du prix SFT.

Inscriptions : J.P. BRIFFAUX

Tél.: 04.74.01.63.56

Fax : 04.74.01.63.99

Mail : jean-paul.briffaux@mdsps.com

- \* **39<sup>e</sup> congrès de la STC, en association avec la SFTA Djerba, Tunisie, Mars 2002.**  
Programme en cours de réalisation, thèmes retenus : envenimations, pesticides, solvants, substances corrosives  
Indications détaillées dans le prochain numéro d'Infotox  
Organisation Docteur Nabil BEN SALAH, centre anti-poison de Tunis
- \* **Urgences 2002, 17e journées de la SFUM, Paris, Palais des Congrès porte Maillot—17,18,19 Avril 2002**  
Session de toxicologie clinique,  
Programme en cours de réalisation :

2 thèmes retenus : **antidotes** en toxicologie aiguë, mises au point sur les **végétaux** toxiques

- \* **10<sup>e</sup> congrès de la SFTA, Martigny (Suisse), Juin 2002**  
**Avec la participation de la STC**  
Le programme sera communiqué ultérieurement
- \* **Congrès mondial des toxicologues de médecine légale TIAFT 2002, Paris, Hôtel Méridien Etoile, 81 bd Gouvion saint Cyr, 27 au 30/08/2002**  
Congrès très important rassemblant des toxicologues analystes du monde entier  
Programme détaillé dans le prochain numéro

**Contact : TIAFT 2002, Marc DEVEAUX, institut de médecine légale, place Théo VARLET, 59000 LILLE.**

### Bibliographie

**Le service des publications de l'Académie des sciences édite chez TEC et DOC** dans une nouvelle collection une série de rapports thématiques et de synthèses dont 3 ouvrages sont susceptibles d'intéresser les membres de la STC :

- **Le médicament** (animateurs P. POTIER et F. GROS),
- **La chimie analytique –Mesure et société**, (animateur C. AMATORE)
- **Radiochimie—Matière radioactive et rayonnements ionisants** (animateur R. GUILLAUMONT)

Et aussi « **Pollution atmosphérique due aux transport et santé publique** » (rapport commun Académie des sciences, CADAS N° 12)

**Académie des sciences, Service publications, JY CHAPRON**  
Tél. : 01.44.41.43.59  
Diffusion : 01.44.41.44.27  
Fax; 01.44.41.45.23  
Mail : jy.chapron@académie-sciences.fr

***Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en Novembre 2001.***