

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

HTTP://WWW.TOXICOLOGIE-CLINIQUE.ORG

N° 17 - MARS 2003

Société de Toxicologie Clinique

Président :

Dr V. DANIEL

Vice Présidents :

Dr J. ARDITTI

Pr P. MAHIEU

Secrétaire général:

Dr F. FLESCHE

Secrétaire associé:

Dr J. P. LEROY

Trésorier :

Dr R. GARNIER

Trésorier associé:

Dr L. GAMELIN

Membres Délégués

Dr J. MANEL

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

Éditorial :p1

Dossier:p2

Notes de lecture

Dates à retenir

Bloc Notes

Congrès STC,
Nancy
26 & 27 juin 2003

Urgences 2003,
Paris - Porte Maillot
16 au 18 avril 2003

Éditorial

Ce numéro d'INFOTOX, le premier de 2003, comporte neuf articles traitant de sujets différents, à l'image de la réunion de la STC du 29 novembre 2002 à Fernand Widal. S'ils abordent des facettes parfois très différentes de la toxicologie, ces sujets ont un point commun : tous sont d'actualité. **N o u v e a u x s y n d r o m e s** mycotoxiques, risques cardiaques liés aux psychotropes de nouvelle génération, risques en milieu professionnel à travers des cas d'intoxication à l'arsenic chez les viticulteurs, à la créosote chez les agents chargés de l'entretien des bois à la SNCF, méfaits de substances stupéfiantes " à la mode ", les amphétamines de synthèses : toutes ces questions se sont posées, ou se pourront se poser à chacun d'entre nous. Un point sur les dernières connaissances est également proposé, qu'il s'agisse des intoxications au bupropion ou des nouvelles techniques utilisées en toxicologie analytique. La variété des thèmes confirme, si besoin était, la diversité des cas auxquels nous sommes confrontés, et celle des moyens, actuels et à venir, que nous nous donnons pour y répondre. Le progrès technique s'allie à l'expérience et à la réflexion.

Cliniciens ou analystes, nous avons besoin d'unir nos forces et nos connaissances, de nous fixer des axes de recherche en commun

pour un travail en synergie, face à la multiplication des sources d'exposition et à l'émergence de nouveaux problèmes. Ces sources peuvent être connues, mais aussi insoupçonnées. Dans le premier cas, les travaux des toxicologues revêtent une importance décisive quand l'emploi de certaines substances toxiques, voire les conditions de travail elles-mêmes, doit être remis en cause.

Le rôle de la toxicologie clinique n'est-il pas, non seulement de remédier et soigner, mais aussi de prévenir, tant au niveau collectif qu'individuel ? Il serait également juste de reconnaître son rôle privilégié de vigie sanitaire. Grâce à leur travail de terrain, les toxicologues sont souvent les premiers à attirer l'attention des pouvoirs publics devant l'ampleur ou l'acuité de certains phénomènes.

A ce propos... A l'heure où nous rédigeons cet éditorial, le monde semble entré dans une logique de guerre dont nul ne peut prédire où elle aboutira. Les toxicologues, plus que jamais préoccupés et sollicités, relisent et mettent à jour leurs fiches sur les produits susceptibles d'être utilisés en cas d'attaque chimique. Puissent leurs compétences, pour cette fois, rester inemployées.

Bonne lecture.

La Rédaction

Cette synthèse de la rédaction fait suite à la réunion du 29 novembre 2002 à l'hôpital Fernand Widal.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES

C. HABERT - Service médical SNCF, 44 rue de Rome, 75008 Paris.

Objectif : La créosote est utilisée dans les chemins de fer pour ses propriétés protectrices des bois. Cette huile, obtenue par distillation des goudrons de houille, est constituée par plus de 150 composants différents, dont les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'exposition aux HAP dans un atelier d'usinage de bois créosotés.

Méthode : Une étude conduite à la SNCF a porté sur 4 opérateurs affectés à différentes tâches les exposant à des poussières de bois créosotés. Des mesures atmosphériques individuelles de poussières de bois et de 16 HAP ont été réalisées dans l'atmosphère. Les urines ont été recueillies simultanément afin d'étudier la cinétique d'élimination de l'hydroxypyrene (métabolite du pyrène) et de l'hydroxybenzo(a)pyrène (métabolite du benzo(a)pyrène) chez les 4 opérateurs, ainsi que du 1-naphtol et du 2-naphtol (métabolites du naphtalène) mais seulement chez un agent.

Résultats: Les résultats de la biométrie n'ont pas objectivé de contamination des travailleurs par les HAP lourds (5 cycles) qui sont cancérigènes, et dont l'hydroxybenzo(a)pyrène est l'indicateur. L'excrétion urinaire de l'hydroxypyrene et des naphtols montrait en revanche qu'il y avait une contamination par les HAP de faible poids moléculaire, qui ne sont pas cancérigènes mais peuvent être responsables d'effets irritants sur le plan ORL, respiratoire et cutané.

Les mesures atmosphériques ont mis en évidence des concentrations élevées d'HAP de faible poids moléculaire, qui étaient corrélées aux concentrations des poussières de bois pour les HAP de taille intermédiaire (4 cycles) et sous forme de vapeur pour les HAP plus légers (2 cycles); les concentrations des HAP lourds potentiellement cancérigènes étaient toujours basses ou indétectables.

Conclusion : La réalisation simultanée de dosages atmosphériques et biométrie des HAP a permis de préciser les voies d'exposition, et d'adapter au mieux les mesures de prévention qui en découlent : la cinétique d'élimination urinaire a montré que la pénétration des HAP dans l'organisme se faisait essentiellement par voie percutanée pour les HAP de 4 cycles dont le pyrène est l'indicateur, mais aussi par voie respiratoire par l'intermédiaire des poussières de bois imprégnées de créosote. Les concentrations urinaires d'hydroxybenzo(a)pyrène n'étaient pas différentes de celles mesurées en population générale. Pour les HAP plus légers dont le naphtalène est l'indicateur, la pénétration se faisait principalement par voie respiratoire et sous forme de vapeurs.

INTERDICTION DES DERIVES MINERAUX DE L'ARSENIC EN VITICULTURE

J.P. GRILLET - CCMSA

Le Ministère de l'Agriculture a interdit l'usage de l'arsénite de sodium contre l'esca de la vigne en novembre 2001, dernier usage phytosanitaire autorisé pour les dérivés arsenicaux.

Cette décision s'est appuyée sur une étude d'exposition menée par la MSA. Cette étude a été décidée en raison de la modification des pratiques agricoles (avec un allongement de l'exposition dans des entreprises spécialisées) et de l'importance des signalements au réseau de toxicovigilance agricole des cas d'exposition à l'arsenic (une vingtaine de cas).

La première phase de l'étude s'est déroulée durant les mois de février/mars 2000 dans le département de l'Hérault. L'excrétion urinaire d'arsenic et de ses dérivés méthylés a été comparée entre des exposés lors du traitement de la vigne et des témoins non exposés. Un questionnaire a évalué les pratiques alimentaires et la protection individuelle et/ou collective pour les exposés. L'excrétion urinaire moyenne d'arsenic et de ses dérivés méthylés est significativement plus élevée (65,4 µg/g de créatinine) chez les exposés par rapport aux témoins (4,9 µg/g de créatinine). Il n'y avait pas de différence significative entre l'excrétion urinaire des exposés protégés ou non, des sujets protégés dépassant l'IBE (jusqu'à 200 µg/g de créatinine).

Une seconde phase a été réalisée en février et mars 2001 sur une dizaine de départements viticoles du sud de la Loire. Cette phase a associé l'observation du comportement de l'apporteur, le premier jour d'utilisation de l'arsenic, et une mesure de l'excrétion d'arsenic urinaire et de ses dérivés méthylés avant exposition et le lendemain matin du premier jour d'exposition.

L'excrétion urinaire moyenne est significativement plus élevée (17 µg/g de créatinine) après exposition qu'avant (8,7 µg/g de créatine). Cette excrétion post-exposition est significativement corrélée aux contaminations digestives potentielles notées par les observateurs, confirmant l'hypothèse d'une contamination prioritairement par défaut d'hygiène individuelle. La comparaison opérateurs protégés ou non ne s'est pas révélée significative. Les dérives de pulvérisation ont été photographiées sur un matériel sous UV, montrant une souillure disséminée de la machine expliquant ainsi la difficultés à se protéger efficacement. Un suivi longitudinal a été réalisé pour trois sujets. Le pic d'excrétion urinaire n'est atteint qu'après plusieurs jours d'exposition (9 à 10 jours). La décroissance de l'excrétion urinaire est rapide (3 à 4 jours).

La substitution chimique n'existe pas pour l'esca de la vigne mais, malgré les protestations initiales de la profession, c'est une substitution par modification des pratiques (taille plus soigneuse, arrachage précoce, replantation) qui va s'imposer.

ÉVALUATION ET COMPARAISON DES BASES DE DONNÉES FACTUELLES EN TOXICOLOGIE

M. GUERBET, G. GUYODO

Laboratoire de Toxicologie, Faculté Pharmacie de Rouen, 22 Bd Gambetta, 78183 Rouen Cedex.

e-mail : Michel.Guerbet@univ-rouen.fr

Gaetan.Guyodo@Lrb.ap-hop-paris.fr

Introduction : L'accès rapide à l'information dans le domaine de la toxicologie est important. L'analyse des bases de données factuelles dans ce domaine pourra aider l'utilisateur dans son choix de source d'information.

Matériel et méthode : Après avoir recensé les bases de données factuelles en toxicologie, la présence d'information concernant 27 critères toxicologiques, écotoxicologiques et physico-chimiques sera recherchée dans chaque base de données. Une AFC (analyse factorielle des correspondances) sera effectuée pour étudier les tendances des bases de données par rapport aux critères. Une classification hiérarchique complètera cette analyse pour regrouper les bases de données présentant le plus de similitudes. Ensuite, la recherche des 27 critères sera réalisée sur 14 produits déterminés, afin d'obtenir un ensemble quantifié d'informations. Un indice de qualité de l'information (critères obtenus / (27 * produits obtenus)) ainsi qu'un indice de puissance de l'information (critères obtenus / (27 * 14)) seront calculés à partir des résultats, dans leur ensemble ainsi que par catégorie de critères (toxicologie, physico-chimie, écotoxicologie).

Résultats : 35 bases de données toxicologiques ont été recensées, dont 22 accessibles gratuitement. Les résultats de l'AFC (51 % de variance expliquée par les deux axes) montrent un regroupement des types de critères par affinité (critères toxicologiques ensemble...) et la disposition des bases de données sur ce schéma informe de la nature de l'information contenue dans chacune d'elle. Le dendrogramme issu de la classification hiérarchique met en évidence des groupes de bases de données correspondant aux résultats de l'AFC. Sur les 14 produits recherchés ensuite, les bases de données en contenaient de 2 à 13 (en moyenne 7,6). Les meilleures notes de qualité sont obtenues par IUCLID (81,4%), EXTOTNET (71,4%) et HSDB (66,8%) et les scores de puissance par HSDB (62,0%) DOSE (50,3%) et IPCS (43,1%).

Conclusion : HSDB (13 produits sur 14, 3^{ème} en qualité et 1^{ère} en puissance) semble la base la plus indiquée pour une première recherche. En outre, elle est accessible gratuitement par le portail ToxNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) qui présente aussi d'autres bases de données spécialisées.

M. Guerbet, G. Guyodo, Comparison of 35 Electronic Databases for Environmental Risk Assessment. Environmental Toxicology ; 2002 ; 17 (1) : 7-13.

M. Guerbet, G. Guyodo, Efficiency of 22 Online Databases in the Search for Physicochemical, Toxicological and Ecotoxicological Information on Chemicals. Annals of Occupational Hygiene ; 2002 ; 46 : 261-268.

MISE AU POINT SUR LES INTOXICATIONS PAR LE BUPROPION

L. DE HARO, L. TICHADOU, M. HAYEK-LANTHOIS, M. VALLI ET J. ARDITI

Centre Antipoison, hôpital Salvator, 249 boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille.

Le chlorydrate de bupropion est commercialisé en France depuis septembre 2001 sous le nom de Zyban®. Cette molécule est disponible sous la forme de comprimés de 150mg à libération prolongée (boîte de 60 comprimés), et possède une autorisation de mise sur le marché français pour l'indication d'aide au sevrage tabagique. La posologie conseillée est de 1 comprimé par jour pour commencer le traitement ; puis, si la tolérance est bonne, il est préconisé de passer à 2 comprimés par jour avec des prises espacées de 12 heures (l'augmentation de la posologie doit correspondre à l'arrêt du tabac). La durée du traitement est de 7 à 9 semaines (1). Le bupropion possède une activité pharmacologique multiple : il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et dans une moindre mesure de la sérotonine, et possède aussi une

faible activité anticholinergique. Il faut noter que bupropion est une appellation anglo-saxonne : la véritable DCI est amfébutamone (1).

Du point de vue pharmacocinétique, le pic plasmatique du bupropion est à 2 heures pour les formes à libération immédiate (non disponibles en France) et à 5 heures pour les formes à libération prolongée. Sa demi-vie est de 10 à 21 heures, et 3 métabolites actifs sont formés au niveau hépatique : hydroxybupropion (demi-vie 15 à 22 heures), théobupropion (demi-vie 9 à 27 heures) et érythropropion (demi-vie 22 à 42 heures) (2). L'existence de ces métabolites actifs explique les difficultés de mise au point du dosage précis du bupropion.

L'historique de cette molécule est complexe. Le bupropion a été disponible aux USA dès 1986 avec l'indication d'antidépresseur. L'argument de vente est alors que ce produit, qui n'augmente pas l'appétit des patients traités, est tout particulièrement indiqué pour les syndromes dépressifs observés chez les patients présentant des troubles du comportement alimentaire. Le bupropion est retiré de marché après quelques mois face à la mise en évidence d'une incidence élevée de convulsions chez les patients boulimiques traités. Le bupropion apparaît à nouveau sur le marché américain en 1989, avec cette fois l'indication dans le sevrage tabagique (2). Le laboratoire obtient en 1999 une autorisation de mise sur le marché aux Pays-Bas avec cette nouvelle indication. Puis l'AMM devient européenne, avec extension par reconnaissance mutuelle aux autres états de l'Union Européenne en 2000, à l'exception de la France et de la Finlande qui ne donnent l'autorisation qu'en 2001 sous réserve d'une surveillance du potentiel de pharmacodépendance (1).

Les effets secondaires du bupropion à doses thérapeutiques sont nombreux. Les plus fréquents sont une insomnie, des troubles comportementaux (agitation, négativisme, agressivité etc.), et plus rarement une maladie sérique. Il existe de plus une baisse constante du seuil épiléptogène, avec description de 0,1% des patients traités qui présentent des convulsions (risque dose-dépendant justifiant les contre-indications lors d'antécédents neurologiques comme épilepsie, tumeurs cérébrales etc.) [1]. Les études sur animaux (principalement sur babouins) ont souligné un risque comportemental de pharmacodépendance (3). Cependant, une étude sur 13 volontaires toxicomanes aux amphétamines conclut que le bupropion ne répond pas aux besoins des patients et n'entraîne donc pas de pharmacodépendance chez les humains (4). Bien que ce travail soit tout à fait critiquable, il faut noter qu'il n'y a pratiquement pas dans la littérature de cas rapportés de déviation d'utilisation du bupropion, en dehors d'une observation d'utilisation récréative de la forme à libération immédiate chez une jeune toxicomane aux amphétamines de 13 ans (5).

Afin de mieux évaluer la toxicité du bupropion lors de surdosages, une étude prospective a été effectuée au Centre Antipoison de Marseille durant la première année de commercialisation de ce produit en France (période d'étude du 01/10/2001 au 30/09/2002). Les résultats de cette étude paraîtront bientôt dans la revue *Thérapie* (6). On note que la marge thérapeutique est très étroite, puisque des signes cliniques marqués et durant 8 à 12 heures (état d'agitation, tremblements et trémulations, vertiges et tachycardie) ont été observés chez des enfants ayant ingéré un seul comprimé de Zyban® ou chez des patients traités ayant absorbé par erreur deux comprimés en une seule prise. Lors des surdosages volontaires, l'ingestion de 1,5 à 2,5 grammes de bupropion a été responsable de troubles neuropsychiques à type d'agitation, de confusion et d'hallucinations visuelles et/ou auditives durant 12 à 48 heures. L'ingestion de doses supérieures ou égales à 3 grammes a toujours entraîné des convulsions apparaissant entre la seconde et la dixième heure après la prise. Ces convulsions ont régressé rapidement sous benzodiazépine. Depuis la fin de cette étude, un cas de décès a été déclaré au Centre Antipoison de Marseille au mois de novembre 2002 par un service de médecine légale : un homme de 26 ans a été retrouvé mort à son domicile par sa compagne. Il présentait une importante lésion de morsure de la langue, d'abondantes traces de salivation et d'émission d'urine faisant évoquer des crises convulsives généralisées. L'étude des emballages et blisters autour de lui permettent d'évaluer la prise à 10 comprimés de Nurofen® 200, 10 comprimés de Lexomil® et 50 comprimés de Zyban® (soit moins que le contenu d'une boîte du commerce), auxquels s'ajoutent 13 dispositifs transdermiques à base de nicotine soigneusement appliqués sur le torse.

Une alerte effectuée par le système de pharmacovigilance du Canada et concernant le bupropion a fait grand bruit. En effet, une lettre d'information du 26 novembre 2001 destinée aux médecins prescripteurs, puis publiée en janvier 2002 (7), décrivait l'impact du bupropion au niveau du système de vigilance canadien : 1127 dossiers impliquant le bupropion ont été collectés entre mai 1998 et mai 2001. Parmi ces dossiers pour lesquels aucun travail d'imputabilité n'avait été fait, on retrouvait 172 cas de convulsions à doses thérapeutiques, 37 cas de maladie sérique et 19 décès mal documentés, dont 1 cas d'insuffisance hépatique, 1 cas de myocardite et 3 suicides. Le but principal de cette lettre est d'insister sur le fait que la posologie maximale conseillée est de 300 mg/jour, mais les médias ont exploité ces données, ce qui a entraîné quelques inquiétudes parmi les patients traités.

La littérature internationale concernant les surdosages en bupropion est essentiellement anglo-saxonne. Trois publications décrivent des séries importantes : une étude multicentrique des centres antipoison américains rapportant 58 observations de surdosage sur 3 ans (8), un travail du centre antipoison de Londres sur 109 dossiers dont 50 bien documentés (9), et une "méta-analyse" canadienne sur 116 observations de surdosage décrits dans des articles nord américains (2). Ces trois publications retrouvent globalement les mêmes résultats, avec lors de surdosages volontaires 20 à 25% de trémulations, 20 à 25% de convulsions et 40 à 50% de tachycardie. Lors de prises supérieures à 3 grammes, les convulsions sont systématiquement décrites, y compris lorsque les patients absorbent aussi des benzodiazépines. Par contre, les auteurs insistent sur l'efficacité des benzodiazépines dans le traitement des convulsions qui peuvent être récurrentes ou retardées lors d'ingestion de formes à libération prolongée. La toxicité cardiaque paraît être modérée puisqu'en dehors de la tachycardie, il est décrit de façon tout à fait exceptionnelle des troubles de la conduction cardiaque et des cas d'hypotension artérielle transitoire (2).

Références :

- 1 Prescrire Rédaction. Amfébutamone/bupropion. Dans le sevrage tabagique, la nicotine est plus sûre. *Rev Prescr* 2001 ; 21 : 652-7.
- 2 Druteika D, Zed PJ. Cardiotoxicity following bupropion overdose. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 1791-5.
- 3 Lamb RJ, Griffiths RR. Self administration in baboons and the discriminative stimulus effects in rats of bupropion, nomifensine, diclofensine and imipramine. *Psychopharmacology* 1990 ; 102: 183-90.
- 4 Griffith JD et coll. Bupropion: clinical assay for amphetamine like abuse potential. *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44: 206-8.
- 5 McCormick J. Recreational bupropion abuse in a teenager. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 : 211-4.
- 6 Tichadou L, de Haro L, Drouet G, Hayek-Lanthois M, Arditti J, Valli M. Intoxications par le bupropion : expérience française du Centre Antipoison de Marseille durant la première année de commercialisation du Zyban®. *Thérapie* à paraître.
- 7 Woollorton E. Bupropion : reports of deaths, seizures, serum sickness. *CMAJ* 2002 ; 166 (1) : 68.
- 8 Spiller HA, Ramoska EA, Krenzlok EP, Sheen SR, Borys DJ, Villalobos D, Muir S, Jones-Easom L. Bupropion overdose : a 3 year multicenter retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 1994 ; 12 : 43-5.
- 9 Colbridge MG, Dargan PI, Jones AL. Bupropion : the experience of the national poisons information service (London). *J Toxicol Clin Toxicol* 2002 ; 40 : 398-9.

INTOXICATIONS PAR CHAMPIGNONS : NOUVEAUX SYNDROMES

P. SAVIUC, Centre de Toxicovigilance, CHU BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9

Trois nouveaux syndromes mycotoxiques ont été décrits ces 10 dernières années. Ils ont en commun un délai ingestion - premiers symptômes dépassant les 6 heures.

Syndrome proximien

En 1994, le lien a été fait entre l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'ingestion d'*Amanita proxima*. Ce syndrome est défini par la présence de signes digestifs (délai 8-14 h) et d'une atteinte hépatorénale (délai 1-4 j). La cytolysé hépatique est modérée et réversible ; la tubulopathie aiguë évolue favorablement en 3 semaines [1]. Par rapport au syndrome orellanien, ce syndrome est caractérisé par un délai d'apparition de l'IRA plus court, l'existence d'une hépatocytolyse et l'absence d'évolution vers la chronicité. Aucune toxine n'a été identifiée.

Syndrome acromélagien

En 1996, 5 cas d'érythermalgie 24 h après l'ingestion de *Clitocybe amoenolens*, espèce dont la toxicité n'était pas connue [2]. L'enquête a permis de retrouver des intoxications analogues au Japon, à la suite de l'ingestion de *Clitocybe acromelalga*, et 2 autres intoxications dans la même vallée en 1979. Une étude chez le rat ingérant de la poudre de *C. amoenolens* a montré une parésie des pattes arrière avec une rougeur des orteils. La microscopie électronique montrait une destruction du nerf sciatique. Une exploration de la sensibilité a montré l'atteinte élective des voies de la sensibilité thermique [3].

Rhabdomyolyse

Depuis 1993 ont été rapportés plusieurs cas de rhabdomyolyse dont certains fatals à la suite de la consommation à 3-6 repas consécutifs de Bidaou (*Tricholoma equestre*). Le tableau clinique associait après un délai de 1-3 jours : myalgies proximales, sueurs, nausées, polypnée, érythème cutané et élévation importante des enzymes musculaires (CPK). Les décès sont survenus dans un contexte d'insuffisance cardiaque réfractaire. L'histologie a montré une atteinte musculaire pure. L'imputabilité est renforcée par la mise en évidence d'une élévation dose dépendante des CPK chez la souris [4]. En 2002, 2 autres cas ont été signalés en Pologne après 9 repas de *Tricholoma equestre* [5].

Ces nouveaux syndromes partagent un délai d'incubation dépassant les 6 heures, une authentification tardive après la survenue des premiers cas et l'existence de cas géographiquement éloignés de la description initiale.

1. De Haro L *et al.* *Nephrologie* 1998;9:21-4.
2. Saviuc PF *et al.* *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:403-7.
3. Authier N *et al.* Journées de la Société Française de Toxicologie, 21-22 novembre 2002, Paris.
4. Bedry R *et al.* *N Engl J Med* 2001;345:798-802.
5. Chodorowski Z *et al.* *Przegl Lek* 2002;59:386-7.

INTOXICATIONS PAR LES AMPHÉTAMINES DE SYNTHÈSE

J. ARDITTI

Les amphétamines de synthèse sont classées parmi les " designer drugs " ou drogues à la carte et sont toutes dérivées de la phényléthylamine

▪ Le MDMA, méthylène dioxy méthamphétamine

Chef de file des amphétamines de synthèse, le MDMA a fait son apparition aux USA au début des années 80 sur les campus universitaires et dans les clubs branchés. Il porte l'appellation d'Ecstasy depuis 1981.

L'extension de son utilisation et les intoxications sévères rapportées ont amené la Drug Enforcement Administration à le classer comme narcotique de type 1 en 1985.

Cette même année, il apparaît sur le marché clandestin en Europe, sa consommation se développe dans les discothèques et les soirées festives, associée à la musique techno.

Il est classé en France comme stupéfiant en 1990, ce qui amène l'apparition sur le marché festif de nombreux dérivés de synthèse. Ainsi, sous le nom d'Ecstasy, sont vendus des comprimés de composition variable : la nature de la substance (11 dérivés), la nature du logo ou " love symbol ", la concentration en principe actif. Cependant le MDMA reste le produit le plus disponible dans l'espace festif techno, les discothèques et les soirées privées (82 %).

▪ Pharmacologie des amphétamines de synthèse

Les amphétamines de synthèse augmentent la neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique. L'affinité la plus forte est retrouvée au niveau des sites de recapture de la sérotonine.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été peu évalués chez l'homme. Pour le MDMA, le pic plasmatique se situe entre 7 et 9 heures, le principal métabolite est le méthylène dioxyamphétamine (MDA), les voies métaboliques sont catalysées par les cytochromes CYP2D6 et CYP3A4.

▪ Tableau clinique de l'intoxication

Après consommation de doses " usuelles ", un syndrome sérotoninergique et dopaminergique apparaît.

Le plus souvent, l'intoxication est secondaire à l'ingestion d'un comprimé lors d'une première prise ou après plusieurs prises jusque là bien tolérées. La toxicité n'est donc pas dose-dépendante, affecte une population limitée et semble favorisée par certains facteurs tels que l'ambiance surchauffée, la danse prolongée, la déshydratation, la consommation d'alcool.

Le MDMA entraîne des manifestations toxiques graves, en particulier un syndrome d'hyperthermie sévère souvent d'installation rapide, associé à une rhabdomyolyse, des hyponatrémies sévères rapportées à une sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques, souvent aggravées par l'ingestion abondante de boissons.

D'autres manifestations cliniques sont plus rarement observées ; elles consistent en troubles du rythme cardiaque, coagulation intra-vasculaire disséminée, faillite viscérale multiple.

▪ Prise en charge de l'intoxication

La gravité de l'intoxication nécessite une hospitalisation en urgence devant tout signe clinique évocateur d'intoxication. Une surveillance clinique, électrocardiographique et un traitement symptomatique des signes observés seront rapidement mis en œuvre avec un recours éventuel au Dantrolène®.

QUOI DE NEUF EN TOXICOLOGIE ANALYTIQUE ?

J.H. BOURDON

La toxicologie analytique bénéficie depuis quelques années des progrès de l'informatique et de la physique. La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et la chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes ont permis aux cliniciens de mieux évaluer les intoxications et les traitements. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique utilise des techniques de type chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse L.C-MS ou chromatographie liquide avec 2 spectromètres de masse en tandem.

I. Les milieux alternatifs :

Les cheveux

Le cheveu est très utilisé en toxicologie médico-légale. Son analyse permet de connaître l'historique de l'imprégnation toxique. Un grand nombre de xénobiotiques sont retrouvés dans les cheveux : les médicaments, les drogues, les pesticides, les polluants, les stéroïdes anabolisants.

La pigmentation des cheveux, l'utilisation de teinture capillaire ou les contaminations peuvent modifier les concentrations des xénobiotiques.

Le méconium

Le méconium est un milieu intéressant à étudier en toxicologie hospitalière. Son analyse met en évidence l'imprégnation toxique du fœtus pendant toute la grossesse. Souvent l'analyse du méconium est associée à l'analyse des cheveux et des urines.

La salive

Son recueil est aisé et non invasif. La salive facilite la mise en évidence d'une consommation récente (application possible dans le cadre de la sécurité routière). La substance mère et ses métabolites sont retrouvés dans la salive. L'analyse de la salive est limitée par le faible volume de l'échantillon, par les contaminations orales et par le manque de sensibilité des tests.

La sueur

Le prélèvement est non invasif. Le système de patch est facile à mettre en place. Les substances sont retrouvées dans la sueur (cocaïne ou héroïne). Les tests utilisés sont peu sensibles. Les taux de xénobiotiques dans le sang et dans la sueur sont mal corrélés. De nouveaux tests sont à l'étude afin d'en améliorer la sensibilité.

Le liquide interstitiel

Ce milieu est mal connu. Le principe du prélèvement repose sur l'iontophorèse. Le liquide interstitiel est obtenu à l'aide d'un champ électrique basse tension (0.5 mA/cm²) maintenu entre deux électrodes. Des applications en médecine existent, en particulier en ophtalmologie et dans la mesure de la glycémie. Les résultats des études in vitro du dosage des médicaments dans le liquide interstitiel sont satisfaisants et permettent d'envisager l'utilisation de l'iontophorèse in vivo.

II. Développement de nouveaux systèmes d'extraction, de séparation et de détection

II. 1 - L'extraction en phase solide :

L'apparition sur le marché de nouvelles colonnes pour l'extraction en phase solide (SPE) facilite l'extraction d'un grand nombre de toxiques dans les milieux biologiques. Il existe de nombreux avantages à l'utilisation des SPE : volumes des échantillons et d'élution faible, possibilité d'automatisation, diminution du temps d'analyse.

II. 2 - L'électrophorèse capillaire :

L'électrophorèse capillaire est une technique de séparation électrocinétique réalisée dans un tube de faible diamètre, rempli d'un électrolyte. Une différence de potentiel est appliquée aux

extrémités du capillaire. Un détecteur ultraviolet ou un spectromètre de masse est placé avant la sortie du tube. L'électrophorèse capillaire est devenue une méthode de séparation efficace pour de nombreux xénobiotiques en toxicologie clinique et médico-légale. Cette technique nécessite un faible volume d'échantillons. L'instrumentation est robuste et son utilisation a un coût faible.

II. 3 - La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse LC/MS ou la LC/MS. MS :

La LC/MS ou la LC/MS/MS ont réalisé ces dernières années de grands progrès, en particulier au niveau des interfaces à pression atmosphérique (Atmospheric Pressure Chemical Ionisation, APCI ou Electrospray ES). Les applications en toxicologie sont nombreuses :

- la détection ou la confirmation des substances polaires, thermolabiles ou de haut poids moléculaire (conjugués ou toxiques végétaux),
- le dosage de très faibles concentrations,
- la diminution du temps d'analyse,
- la LC/MS/MS est la technique la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique.

II. 4 - Le plasma à couplage inductif et détection par spectrométrie de masse ICP/MS :

Le dosage des métaux était réalisé depuis de nombreuses années par les techniques ICP. OES (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry). L'ICP/MS a une plus grande sensibilité et une meilleure spécificité par rapport à ICP/OES.

Le couplage LC/ICP/MS est utilisé pour la spéciation des métaux. Par cette technique, la quasi totalité des éléments de la classification de Mendeliev est dosable.

Conclusion

Le développement des milieux alternatifs en toxicologie analytique est important. La toxicologie médico-légale s'utilise régulièrement.

Des applications, en toxicologie hospitalière se développent en particulier dans l'étude de l'imprégnation toxique des nouveaux nés.

Le système LC/MS grâce aux interfaces à pression atmosphérique facilite l'adaptation de nombreuses analyses et rend possible l'automatisation.

Dans un avenir proche, la LC/MS sera la technique la plus utilisée en toxicologie analytique.

RHINITES ET ASTHMES AUX AMMONIUMS QUATERNAIRES : A PROPOS DE TROIS CAS PROUVES PAR TEST DE PROVOCATION NASAL

N. ROSENBERG, Consultation de Pathologie Professionnelle, Hôpital Fernand Widal, Paris

Objectif : Les ammoniums quaternaires sont très largement employés comme antiseptiques, désinfectants, détergents, conservateurs et entrent dans la composition des désinfectants de sols, surfaces, atmosphère et instruments médicaux. Ils peuvent être à l'origine de rhinites et asthmes professionnels authentiques dont seules quelques observations sont publiées. Trois cas de rhinite et asthme professionnels aux ammoniums quaternaires sont rapportés ici, dont les caractéristiques des tests diagnostiques posent la question du mécanisme physiopathologique.

Méthode et résultat : Trois patientes (une infirmière et deux aides-soignantes) ont été explorées, l'une pour une rhinite, les deux autres pour un asthme avec rhinite, chronologiquement liés aux périodes de travail pendant lesquelles étaient manipulées des solutions désinfectantes contenant des ammoniums quaternaires : chlorure de didécyl-diméthylammonium dans 2 cas et chlorure de didécyl-isononyl-diméthylammonium dans un cas.

Deux patientes étaient atopiques, dont l'une atteinte d'une urticaire au latex ; la troisième patiente était porteuse d'une polypose nasosinusienne.

Le diagnostic a été établi par la pratique d'un test de provocation nasal, par rhinomanométrie postérieure, à l'ammonium quaternaire concerné, adéquatement dilué. Le test était considéré comme positif car le contact avec la solution testée entraînait le doublement des résistances nasales basales.

Dans une observation, trois désinfectants qui tous contenaient du chlorure de didécyl-diméthylammonium, mais à des concentrations différentes, étaient manipulés et tous ont fait l'objet d'un test de provocation nasal spécifique.

Le test de provocation n'a été trouvé positif que pour le désinfectant (désinfectant 1) contenant l'ammonium quaternaire à des concentrations 10 fois supérieures à la concentration de l'ammonium testé seul sur la muqueuse nasale. Pour un autre désinfectant (désinfectant 2) dans lequel la concentration de l'ammonium quaternaire lors du test de provocation nasal était du même ordre de grandeur, voire légèrement supérieure à celle de l'ammonium testé seul, le test est resté négatif.

Conclusion : La discordance observée dans nos résultats peut être due à une concentration moindre de l'ammonium dans le lot du désinfectant 2 utilisé ; elle peut aussi être un argument en faveur d'une pathogénie histaminolibératrice d'origine pharmacologique de l'asthme aux ammoniums quaternaires, l'effet histaminolibérateur de l'ammonium pouvant être modulé ou inhibé par la présence conjointe d'autres composants du désinfectant et l'ammonium devant se trouver en concentration plus élevée dans le produit final pour entraîner des manifestations cliniques.

ALLONGEMENT DE L'ESPACE QT ET INTOXICATION PAR LES NOUVEAUX PSYCHOTROPES

Ph. HANTSON, Département des Soins Intensifs, Cliniques St-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

La survenue de morts subites lors d'un traitement chronique ou d'un surdosage par des médicaments antipsychotiques de nouvelle génération est un phénomène rare mais qui doit nous interpeller. Le lien entre le médicament et le risque cardiaque n'est parfois établi que plusieurs années après la mise sur le marché. Les mécanismes restent encore incomplètement identifiés. Cependant, il est important de reconnaître les modifications ECG pathognomoniques, notamment la prolongation de l'espace QT, ainsi que les facteurs de risque liés aux molécules ou à la situation clinique des patients.

Dans la pathologie cardiaque ischémique, le risque lié à la prolongation du QT se traduit par une augmentation du nombre de décès par arythmies malignes, essentiellement par " torsades de pointe ". Les valeurs normales de l'espace QT corrigé pour la fréquence cardiaque sont inférieures à 430 msec pour les hommes et 450 msec pour les femmes. Outre les modifications génétiques pouvant influencer le QT, d'autres facteurs doivent être considérés : sexe, troubles ioniques (hypokaliémie et hypomagnésémie), facteurs métaboliques (métabolisation hépatique via isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450) et médicaments.

De nombreux médicaments affectent l'espace QT : antiarythmiques, antibiotiques, antihistaminiques (dont certains ont été retirés du marché en raison de leur effet potentiellement arythmogène), mais également des médicaments antipsychotiques. Parmi ces derniers, la thioridazine est probablement la substance la plus à même d'induire une prolongation de l'espace QT qui est dose-dépendante. La survenue de morts subites parmi les patients traités chroniquement par cette substance ou l'ingérant dans un but

suicidaire a été démontrée. Parmi les nouvelles substances apparaissant actuellement sur le marché, il semble exister des différences entre molécules (olanzapine, ziprasidone, sertindole...).

Dans la pratique, il faut cependant souligner qu'il n'y a pas de lien absolu entre l'allongement du QT et le risque de développement de " torsades de pointe ", qui est multifactoriel.

Une des difficultés de l'évaluation du risque en situation réelle est que les patients reçoivent souvent plusieurs médicaments simultanément ; une étude comparative entre des groupes bien individualisés, traités en monothérapie, est quasi impossible. Il n'en demeure pas moins vrai que l'incidence de morts subites parmi la population psychotique est plus élevée. Outre les facteurs liés aux propriétés pharmacologiques des différentes substances pouvant être mises en cause, il faut souligner le rôle prépondérant joué par des cofacteurs.

C'est ainsi que le risque d'arythmies sévères est plus élevé chez les patients hospitalisés en urgence que chez les patients ambulatoires. Une des caractéristiques pouvant les différencier est l'existence fréquente d'une hypokaliémie dans les situations d'urgence. Souvent, également, ces situations d'urgence requièrent la prescription de doses importantes, parfois supérieures aux recommandations, et presque toujours par voie parentérale.

En conclusion, l'allongement de l'espace QT, quoique plus fréquent avec les antipsychotiques d'anciennes générations, peut constituer un signal d'alerte dans la population psychotique traitée et ce d'autant que des facteurs de risque associés peuvent être identifiés.

NOTES DE LECTURE

De nombreux cas de rhabdomyolyse même après ingestion de **paraphénylènediamine** sont publiés. Plusieurs articles récents (*Zeggwalgh et al. Reanim Urgences. 1996 ; 5 : 699 – 703 ; Abadou et al. Am Fr Anesthes Reanim 2000 ; 19 : 105 – 107 ; El Kettani et al. Cah Anesthesiol. 2000 ; 48 : 287 – 288*) montrent que les intoxications massives peuvent également se compliquer d'une myocardite toxique souvent mortelle.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs équipes se sont intéressées aux variations de l'incidence de l'hypospadias dans les pays développés ; les résultats des travaux publiés sont contradictoires : les premiers indiquaient une augmentation progressive de l'incidence de cette malformation, dont ils faisaient l'un des éléments d'un syndrome imputable à l'effet de **perturbateurs endocriniens** environnementaux ; plusieurs des études les plus récentes sont négatives. Une équipe britannique (*North K et al, BJU International 2000 ; 85 : 107-113*) vient de rapporter les résultats d'une enquête qui a l'avantage sur la plupart des précédentes d'être prospective. Grâce à des questionnaires administrés aux mères, à 3 reprises, pendant la grossesse et après la naissance, les auteurs ont étudié l'histoire obstétricale, mais aussi les prises médicamenteuses, les habitudes alimentaires, les maladies intercurrentes, le style de vie de 7928 mères de garçons. Cinquante et un cas d'hypospadias ont été identifiés, ce qui indique une incidence élevée (64 pour 10.000). Les seuls facteurs de risque identifiés sont la survenue d'une grippe, pendant le 1er trimestre de la grossesse (OR : 3,19 ; 95 % IC = 1,50-6,78) et surtout un régime végétarien de la mère pendant la grossesse (OR : 4,99 ; 95 % IC = 2,10-11,88). Sans la démontrer, cette observation est en faveur d'une modulation endocrinienne due à la consommation de **phyto-oestrogènes**.

Le **glutaraldéhyde** est l'un des principaux biocides employés pour la désinfection du matériel médical. L'exposition de rats et de souris au glutaraldéhyde à des concentrations comprises entre 0 et 750 ppb (rats) ou 0 et 250 ppb (souris), 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 104 semaines, a produit des lésions d'irritation des voies aériennes supérieures mais n'a pas induit de tumeur (*Van Birgelen et al. Toxicol Sci, 2000 ; 55 : 195-205*). Rappelons que l'inhalation répétée de fortes concentrations de deux autres aldéhydes, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde, a induit des cancers des fosses nasales chez le rat et que l'administration orale répétée de glutaraldéhyde a induit des leucémies chez le rat femelle.

En 1993, une épidémie de néphropathie interstitielle a été rapportée, en Belgique, chez des femmes qui suivaient un traitement amaigrissant par des comprimés contenant des **herbes chinoises** (*Vanherweghem JL et al. Lancet 1993 ; 341 : 387-391*). L'enquête réalisée alors avait montré que dans les pilules utilisées, *Stephania tetrandra* avait été remplacée accidentellement par ***Aristolochia fangchi***. Cette dernière plante contient des acides aristolochiques. Ceux-ci sont des dérivés néphrotoxiques du nitrophénanthrène. Les acides aristolochiques sont aussi génotoxiques et cancérigènes chez le rat. La même équipe belge a recherché des tumeurs urothéliales chez 39 femmes qui étaient en insuffisance rénale terminale, après avoir consommé des pilules contenant des acides aristolochiques. Elle en a retrouvé chez 18 d'entre elles (46 %) et 19 autres avaient des lésions dysplasiques de l'épithélium urinaire. (*Nortier JL et al. N. Engl. J. Med. 2000 ; 342 : 1686 - 1692*)

Une étude récente sur les facteurs de risque environnementaux de la maladie de Parkinson (Preux PM et al. *Neuroepidemiology* 2000 ; 19 : 333 - 337) a comparé 140 malades à 280 témoins appariés sur l'âge et le sexe. Elle a retrouvé l'habituel effet protecteur du **tabagisme**. Contrairement à d'autres études, elle n'a en revanche pas montré de risque lié à l'exposition à des produits phytosanitaires ou à la consommation d'eau de puits. Les seuls facteurs de risque significativement élevés étaient des antécédents familiaux de maladie de Parkinson (OR : 9,3 ; IC : 91 % : 2,6 – 32,6) et la **consommation de thé** (OR = 1,9 ; IC : 1,1 – 3,2). L'étude est française (limousine), il n'y a pas d'information sur les thés consommés et les modes de préparation. C'est dommage, car deux ans auparavant une étude chinoise avait montré un effet protecteur de la consommation de thé, en Chine (Chan DKY et al. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65 : 781 – 784).

Il est probable que des facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans l'apparition et l'évolution de la sclérose en plaques. Deux études épidémiologiques prospectives de cohortes de femmes américaines viennent de montrer que le **tabagisme** était un facteur de risque (Hernan et al, *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 69-74). Chez les femmes qui

fumaient au moment de l'étude, le risque relatif de sclérose en plaques était de 1,6 (IC : 95 % ; 1,2 – 2,1). Il était de 1,2 (IC : 95 % ; 0,9 – 1,6) chez les anciennes fumeuses. Il augmentait avec l'importance du tabagisme de 1,1 pour 1 à 9 paquets/année, à 1,5 pour 10 à 24 paquets/année et à 1,7 pour au moins 25 paquets/année.

Dans la fonderie d'une fabrique de médailles où les travailleurs sont principalement exposés à des fumées de **chrome et de nickel**, les fondeurs ont des enfants qui sont moins souvent des garçons (33,3 %) que dans la population générale (51 %) et que les enfants des administratifs de la même entreprise (58,3 %) [p = 0,009]. Ce type d'anomalie n'avait encore jamais été rapporté dans ce secteur d'activité (Figa-Talamanca et Petrelli G. *Int. J. Epidemiol.* 2000 ; 39 : 381 – 383).

Une équipe chilienne (Perez CM et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 692-693) a traité avec succès les paresthésies et les dysesthésies de **l'intoxication ciguatérique** par la gabapentine (400 mg x 3, par voie orale). L'arrêt du traitement 20 jours plus tard a fait réapparaître les troubles neurologiques en quelques heures. Ils ont de nouveau disparu à la réintroduction de la gabapentine.

Robert GARNIER

REUNION ET CONGRES

Société de Toxicologie Clinique

Nancy, 26-27 juin 2003

Toxicologie médicale et environnement, air intérieur et extérieur, sols, eau

Renseignements et inscription :

Centre Antipoison - Hôpital Central - CO n°34

54035 NANCY CEDEX

Tel : 03 83 85 21 92

www.stc-congres.org

Urgences 2003, 16-18 avril 2003

Paris, Porte Maillot.

Congrès de la SFMU et de Samu de France avec la participation de la STC :

***Conférences** sur les risques environnementaux domestiques et professionnels

***Enseignement supérieur** sur les intoxications par les cardiotropes.

Renseignements, pré-programme :

www.urgences2003.org

11^{ème} congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique

Dinard, 11 - 13 juin 2003

Conduites addictives, Environnement et santé Publique, actualités en toxicologie hospitalière

Inscription : Jean-Pierre ANGER, Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie

35043 RENNES

Email : angers@univ-rennes1.fr

www.sfta.org/manifestations/DINARD/Dinard.htm

European Societies of Toxicology EUROTOX 2003

Florence, Italie—28/09 au 01/10 2003

Renseignements, informations diverses :

www.eurotox2003.org

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en Juillet 2003.