

## Compte rendu du 48e congrès de la Société de Toxicologie Clinique, 3-4 mai 2010, Marseille

Robert GARNIER et Luc de HARO

Abstracts accessibles à <http://www.toxicologie-clinique.org/> puis « Archives congrès ».

*La première session a été consacrée aux **intoxications par les médicaments psychotropes**.*

• **Relation PK/PD.** B. MEGARBANE a rappelé que la relation PK/PD entre la concentration plasmatique d'un psychotrope et la profondeur des troubles de conscience était décrite par une fonction sigmoïdale, de telle sorte qu'en phase précoce, une baisse notable de la concentration plasmatique ne s'accompagnait d'aucune modification de la profondeur du coma et qu'ensuite, un réveil assez rapide était observé pour une diminution modérée de la concentration (*Mégarbane B & Baud FJ. Prise en charge des intoxications par psychotropes en réanimation : actualités et perspectives*).

• **IRS.** P. SAVIUC (Grenoble) a présenté l'analyse des cas d'exposition à des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) enregistrés dans les bases de données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) français, entre 1999 et 2009 (*Saviuc P pour les CAP français. Intoxications par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Expérience des Centres Antipoison français*). Seuls les cas d'exposition à une seule spécialité ont été pris en compte, soit 9783 cas (29% de l'ensemble des cas d'exposition par IRS).

Globalement, la gravité des intoxications résultant de ces expositions est faible. Les intoxications par la venlafaxine sont significativement plus sévères, dans cette série (1,8% vs 0,8% des cas) : elles ont plus souvent induit des convulsions (2,1 vs 0,7%) et des anomalies électrocardiographiques (7,4 vs 3,1%).

• **Méprobamate.** P. HARRY a présenté une étude angevine comparant la gravité des intoxications volontaires par le méprobamate (MPB), les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les benzodiazépines (BZD), en analysant les cas rapportés au CAPTV d'Angers entre 1999 et 2008 (*Hamel JF, Quinton P, Lagarce L, Boels D, Harry P. Evaluation de la gravité des intoxications volontaires par le méprobamate*). Les associations ATC-MPB ont été exclues. Les critères de gravité retenus étaient les suivants : coma de score de Glasgow inférieur à 8, arrêt cardiaque, choc, pression artérielle systolique < 85 mm Hg, troubles du rythme cardiaque, pneumopathie d'inhalation, hypothermie, rhabdomyolyse, séjour en réanimation, intubation/ventilation, recours aux sympathomimétiques.

Les nombres de cas inclus sont respectivement de 1361, 1063 et 3354 pour le MPB, les ATC et les BZD. La présence d'au moins un critère de gravité était de 32,3% avec le MPB, 25,9% avec les ATC et 4% avec les BZD ( $p < 10^{-4}$ ). De même, c'est avec le MPB que les décès étaient les plus fréquents (3,3% vs 1,7% avec ATC, 0,1% avec BZD ;  $p < 10^{-4}$ ).

• **Méthocarbamol.** L. Lagarce et al. (Angers) ont rapporté 56 cas d'exposition au méthocarbamol (Lumirelax®) dont 9 cas d'intoxication volontaire monomédicamenteuse (*Lagarce L, Boels D, Bretaudeau M, Harry P, Turcant A. Le méthocarbamol : un carbamate caché*). Aucun cas grave n'a été observé. Trois intoxiqués seulement ont été symptomatiques et ils n'étaient que somnolents. La sécurité des conditionnements disponibles semble donc acceptable. Les auteurs ont pu obtenir des dosages plasmatiques dans 8 des cas présentés. Ils signalent une réaction croisée avec le méprobamate quand c'est la méthode de dosage colorimétrique de ce dernier médicament qui est employée.

*Quelques communications ont été sélectionnées :*

• **Aconitum napellus.** L'équipe CAPTV de Marseille a rapporté un cas d'intoxication sévère par l'aconitine, secondaire à l'ingestion de 5 ou 6 follicules d'*Aconitum napellus*, par un homme de 66 ans, qui les croyait comestibles ; les désordres observés ont été des troubles du rythme et de la conduction cardiaques supraventriculaires et ventriculaires qui ont été traités symptomatiquement. Une guérison complète a été obtenue en 48 heures (*Dhelens C, Chau Hu P, Mattys M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, de Haro L. Troubles cardiaques sévères après ingestion de follicules d'Aconit*).

• **Allume-feu.** F. FLESCH (Strasbourg) a rapporté les résultats d'une étude comparative des cas d'exposition à des allume-feu solides (2743 cas) et liquides (1394 cas) enregistrés dans le SICAP

(Système d'information des CAPTV français) entre 1999 et 2009 : 52,8% des expositions à des allume-feu liquides (AFL) ont été suivies de symptômes contre seulement 12% des expositions à des allume-feu solides (AFS). Quatre-vingt-neuf cas de pneumopathie d'inhalation ont fait suite à l'ingestion d'AFL (6,4% des cas) ; aucun cas n'a été observé après l'exposition à des AFS. Les AFL sont beaucoup plus dangereux que les AFS et sont cependant beaucoup plus utilisés. Une information des consommateurs est recommandée (Flesch F, Saviuc P, Manel J. *Exposition aux allume-feu liquides et solides. Bilan des données des Centres Antipoison et de Toxicovigilance*).

• **Buflomédil.** Une première enquête commune des CAPTV (1984-96) et des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français avait analysé 105 cas graves d'intoxication par le buflomédil et montré que les décès étaient possibles dès 3 g. Ces résultats présentés à l'Afssaps avaient conduit au passage en liste I du médicament, à la modification du RCP et à la limitation à 3 g du conditionnement des deux dosages (150 et 300 mg) du buflomédil. En 1998-2004, une nouvelle étude rétrospective des CAPTV-CRPV a analysé 223 cas d'intoxications volontaires dont 100 cas graves et 24 décès. Elle a aussi montré que la mort pouvait résulter d'une prise de moins de 3 g. A la suite de ce second rapport, l'Afssaps a retiré du marché la forme unitaire à 300 mg et limité aux artériopathies des membres inférieurs les indications du dosage à 150 mg. Le suivi prospectif des nouveaux cas notifiés aux CAPTV en 2007 et 2008 a identifié 51 nouveaux cas (Pulce C, Saviuc P, Garnier R, Bidault I, Vial T & Comité de coordination de toxicovigilance. *Buflomédil : impact des mesures de minimisation de risque d'intoxication aiguë après deux années de surveillance*). La sévérité de l'intoxication n'a pas diminué (39% des cas en 2007-2008 vs 45% pendant la période précédente). Le risque de décès non plus (6% vs 10%). Huit cas impliquaient encore les comprimés à 300 mg retirés du marché depuis 2006. Les cas d'intoxication par les comprimés à 150 mg sont toujours aussi fréquents 0,22 cas pour 100.000 boîtes vendues (0,20 en 1998-2004) et toujours aussi graves (30% des cas vs 33%). Ils continuent d'impliquer majoritairement des individus jeunes (< 30 ans) alors que la seule indication du médicament qui persiste ne les concerne pas.

• **Toxicologie marine.** L. de Haro (Marseille) a fait le point des nouveaux acquis dans ce domaine (de Haro L. *Nouveautés en Toxicologie marine*). Il a souligné les importants progrès réalisés au cours de la dernière décennie et souligné les effets du réchauffement climatique sur l'évolution de la faune et de la flore méditerranéennes qui se sont enrichies d'espèces autrefois exotiques :

- **Saupe.** Des cas de plus en plus nombreux de syndrome hallucinatoire sont rapportés après ingestion de saupe (*Sarpa salpa*) méditerranéenne (Ozun J, Tichadou L, de Haro L, Hayek-Lantois M. *Hallucinations après consommation de Saupes : une nouvelle observation d'ichthyoalleinotoxisme colligée au CAP de Marseille*). Le rôle de *Caulerpa taxifolia*, algue qui a envahi la Méditerranée au cours des dernières années est évoqué par certains (*C. taxifolia* est consommée par la saupe).

- **Poisson lapin.** Ce poisson (*Siganus luridus*) est également responsable d'un syndrome hallucinatoire (ichthyoalleinotoxisme) quand il est consommé. Il est apparu sur la côte méditerranéenne française depuis 2008.

- **Lagocephalus sceleratus.** Ce poisson de la Mer rouge contenant de la tétrodoxine, s'installe en Méditerranée : 13 cas d'intoxication par la tétrodoxine secondaires à sa consommation ont été observés en Israël en 2008.

- **Ostreopsis ovata.** Cette algue microscopique est récemment arrivée en Méditerranée. Quand elle prolifère, elle peut être à l'origine d'effets indésirables secondaires à l'ingestion de coquillages ou de poissons contaminés (la toxine a un puissant effet vasoconstricteur) ou à l'exposition à des embruns (irritation oculaire et des voies aériennes supérieures, hyperthermie, dyspnée...).

• **Lamotrigine.** L'équipe du département de soins intensifs des Cliniques St Luc à Bruxelles a rapporté un cas d'intoxication aiguë par ingestion de 3,5 g de lamotrigine par une femme de 50 ans (Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Hantson P. *Traitement adjuvant par émulsion lipidique lors d'une intoxication par lamotrigine*). Quand elle a été prise en charge, cette dernière était comateuse (Glasgow 7/15) et hypoxémique. Elle a été intubée et ventilée. La concentration sérique de lamotrigine était de 27,1 µg/mL à H2 (concentration thérapeutique : 2-16 µg/mL). Du charbon activé a été administré. A H6, sont apparus des troubles de la conduction intraventriculaire résistant à la perfusion de bicarbonate de sodium mais régressifs en quelques minutes, en même temps que disparaissaient les troubles de conscience, lors de l'administration d'une émulsion lipidique à 20%.

• **Fenspiride.** L'équipe du CAPTV de Nancy a rapporté un cas d'intoxication aiguë d'un enfant de 36 mois par 145 mg/kg de fenspiride (Puskarczyk E, Boltz P, Tossa P, Villeroy F, Schaefer JL,

Manel J. Toxicité méconnue du fenspiride (Pneumorel®)). Les manifestations observées ont été une agitation, une somnolence puis un coma, des vomissements, une hyperglycémie, une discrète hypokaliémie et une crise convulsive généralisée tonico-clonique. Un traitement symptomatique a permis une guérison complète en quelques heures.

Une journée a été complètement dédiée aux intoxications en rapport avec une **addiction** :

- **Datura.** Le CAP d'Angers et le CEIP de Lyon ont présenté une synthèse des données colligées sur les intoxications volontaires par datura (Boucher A, Lagarce L, Messina-Gourlot C, Saviuc P & les réseaux des CAPTV et des CEIP-A. Intoxication volontaire au datura : synthèse des données de toxicovigilance et d'addictovigilance). Une série de 106 observations des CEIP et 271 observations des CAPTV a permis de montrer que l'utilisation récréative de cette plante concernait très majoritairement des adolescents ou des adultes jeunes de sexe masculin. Le nombre de cas a augmenté régulièrement jusqu'en 2004 (pic avec 113 cas) puis diminué depuis. La plante est essentiellement ingérée et la clinique est caractérisée par un syndrome atropinique (principalement mydriase et hallucinations) majoritairement traité de façon symptomatique (la physostigmine n'a été utilisée que dans 17 cas). L'évolution est favorable en dehors de cas exceptionnels caractérisés par des complications liées aux troubles du comportement à l'origine d'accidents. Les auteurs insistent sur le fait que la plante est facilement accessible et que des mesures de prévention, telle la limitation de l'utilisation des variétés ornementales, doivent être envisagées.

- **Salvia divinorum.** Toujours concernant des plantes utilisées de façon récréative, le CEIP de Paris et le CAPTV de Marseille ont fait le point sur la sauge divinatoire (Djezzar S, Courné M-A, de Haro L & Comité technique de Toxicovigilance. Salvia divinorum : Etat des lieux de l'utilisation en France. Travail collaboratif entre les CEIP-Addictovigilance et CAP-Toxicovigilance). Cette plante produit des principes actifs hallucinogènes dont le principal est la salvinorine A. En raison de ses propriétés, cette plante suscite un intérêt croissant parmi les usagers de substances psycho-actives. Les auteurs ont rapporté une série de 22 observations impliquant majoritairement des adolescents ou des adultes jeunes de sexe masculin. Le tableau clinique est caractérisé par des hallucinations dans un contexte de bien être. A noter que dans la moitié des cas, la plante est utilisée en association avec d'autres substances psycho-actives. L'évolution est toujours favorable. Les auteurs concluent que l'utilisation de la *Salvia* en France est peu développée en comparaison avec d'autres pays tels les Etats-Unis.

- **γ-Butyrolactone.** Le CAPTV et le CEIP de Paris ont présenté une série de 50 observations d'exposition à la gamma-butyrolactone (GBL) dont seulement 12 cas d'exposition volontaire dans un cadre récréatif (Villa AF, Djezzar S, Nguyen QT, Chataigner D, Garnier R. Exposition à la gamma butyrolactone : revue de cas du CAPTV et du CEIP de Paris). Il s'agissait de 12 hommes âgés de 20 à 45 ans dont au moins 5 consommateurs réguliers. Pour 6 patients, des troubles de la conscience ont été observés et un de ces patients est décédé d'arrêt cardiorespiratoire. Les auteurs soulignent que l'exposition récréative à la GBL est une des circonstances à l'origine des cas les plus graves d'intoxication par ce solvant. Le Laboratoire Toxlab de Paris rapporte des observations pour lesquelles du GHB ou son précurseur la GBL ont été retrouvés en grandes quantités sur des prélèvements biologiques effectués lors d'accidents de la circulation (1 cas), lors d'usage récréatif en groupe avec bonne évolution (2 cas) ou lors d'usage individuel récréatif à évolution mortelle avec confirmation de la présence de ces solvants lors d'analyses autopsiques dans 4 cas. Les auteurs insistent sur le fait que lors d'intoxications volontaires avec GHB/GBL, les taux de GHB retrouvés sont bien au-dessus des taux physiologiques toujours inférieurs à 5 mg/L dans le sang. Il n'y a aucune confusion possible si les taux dépassent les 50 mg/L, ce qui est le cas lors d'ingestion de 3 à 5 mL de GBL concentrée.

- **Néfopam.** Une équipe de médecins légistes marseillais en a rapporté le cas d'une addiction (Baillif-Couniou V, Duval HP, Sastre C, Léonetti G, Pélissier-Alicot AL. Addiction fatale au néfopam : à propos d'un cas). Il s'agissait d'un patiente de 24 ans qui souffrait d'une spondylarthrite ankylosante invalidante dont les douleurs n'étaient calmées que par l'usage d'Acupan®. Cette patiente a augmenté les doses quotidiennes jusqu'à consommation de 30 ampoules par jour auto-injectées et obtenues sans ordonnance auprès de plusieurs pharmacies. Finalement, la patiente a été retrouvée chez elle décédée et lors de l'expertise toxicologique une concentration sanguine de 3100 ng/mL (concentration thérapeutique 10-100 ng/mL) ainsi que des métabolites de nalbuphine (Nubain®) ont été retrouvés.

- **Méthadone.** Le CEIP de Nantes rapporte 18 cas d'intoxication volontaire mortelle après consommation de méthadone (12 hommes et 6 femmes, âge moyen 29 ans) (Monteil-Ganière C,

*Kergeris MF, Dailly E, Victorri-Vigneau C, Pineau A, Jolliet P. Décès après consommation de méthadone*). Les concentrations sanguines post-mortem de méthadone allaient de 185 à 1110 µg/L avec une moyenne de 515 µg/L. Il est intéressant de noter que les taux thérapeutiques vont jusqu'à 560 µg/L chez les patients traités à fortes doses. Il faut cependant souligner que pour les 14 cas pour lesquels le traitement du patient a pu être précisé, la méthadone ne faisait pas partie du traitement du patient. Il s'agissait donc d'au moins 14 patients « naïfs », ce qui constitue un indéniable risque de complication à type d'arrêt respiratoire, et ce d'autant plus que lors de telles utilisations, la méthadone est associée systématiquement à d'autres substances telles des benzodiazépines, de l'éthanol et/ou d'autres opiacés.

• **Cannabis.** Le CEIP et le CAPTV de Marseille ont rapporté une série de 134 cas d'intoxication pédiatrique par cannabis entre 1993 et 2009, concernant 76 garçons et 58 filles, dont 85% avaient moins de 3 ans. Pour 81% des cas, les enfants avaient ingéré de la résine de cannabis appartenant à un parent (*Glaizal M, Spadari M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant. Expérience du Centre Antipoison de Marseille de 1993 à 2009*).

Les auteurs rapportent une nette augmentation des cas au cours des dernières années avec pour la seule année 2009, 26 observations... Le tableau clinique est le plus souvent bénin (sommolence, mydriase, hypotonie), mais des cas de dépression respiratoire et de convulsions, voire de coma, sont décrits.

• **Cannabis bis.** La même équipe rapporte par ailleurs un cas de « bodypacking » concernant un patient de 45 ans revenant du Maroc et hospitalisé pour syndrome évoquant une péritonite (*Spadari M, Canioni D, Bourdon JH, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Cannabis bodypacking. A propos d'un cas*). A la laparotomie, 3 sachets contenant du cannabis ont été retrouvés dans le péritoine (auxquels il faut ajouter 31 sachets présents dans l'intestin). Après extraction de tous les sachets, l'évolution a été bonne. Les auteurs soulignent que la pratique de « bodypacking » concerne classiquement le trafic de cocaïne et parfois d'héroïne, alors que les cas concernant le cannabis restent tout à fait exceptionnels.

• **Solvants.** Le CAPTV de Lille rapporte le cas d'un patient de 38 ans ayant débuté une toxicomanie aux solvants 15 ans plus tôt (*Nisse P, Tombelle S, Nseir S, Mathieu-Nolf M. 15 années de toxicomanie aux solvants. Quand la réglementation européenne dicte le choix du produit*). Ce patient a été hospitalisé à 30 reprises en service de réanimation entre 1994 et 2008 à cause de son addiction (troubles neurologiques et dépression respiratoire). Les auteurs insistent sur le fait que les produits utilisés ont évolué au cours du temps car les textes de lois ont modifié la disponibilité des solvants. Ainsi, il utilisait régulièrement au début des détachants à base de trichloréthylène, puis des dégoudronnants à base de toluène et plus récemment des diluants de peinture à base de xylène, s'adaptant aux évolutions législatives en matière de disponibilité des solvants pour le grand public.

• **Clenbutérol.** Suite à une saisine de l'Afssaps, une étude associant les réseaux des CAPTV, des CEIP et des CAP vétérinaires a été effectuée sur les problèmes générés par le clenbutérol dans notre pays entre 2000 et 2008 (*Pulce C, Saviuc P, Pineau X, Gibaja V, Bidault I. Clenbutérol : étude rétrospective des observations notifiées de 2000 à 2008*). Une série de 56 cas a été rapportée.

Le principal produit en cause était la spécialité vétérinaire Ventipulmin® (27 cas). Les auteurs insistent sur l'évolution des circonstances d'exposition au cours du temps : aux intoxications du passé liées à la consommation de viandes contaminées ont succédé les expositions dans un contexte de dopage (16 hommes adeptes de la musculation et du culturisme) et celles en lien avec une recherche de perte de poids (circonstances nouvelles apparues en 2006 et ayant impliqué 6 femmes). Les modes d'obtention sont variés : Internet, pays étrangers, salles de sport mais aussi tout simplement officines...

• **Ecstasy.** Le CEIP de Lyon rapporte un cas d'injection intra-artérielle d'ecstasy chez un jeune homme de 25 ans polytoxicomane (*Boucher A. Injection intra-artérielle d'ecstasy et ischémie distale irréversible*). Ce patient a l'habitude de s'injecter divers produits dans le creux poplité droit, et lorsqu'il décide de s'y injecter de l'ecstasy, il se plaint de douleurs immédiates intenses. Il ne se rend à l'hôpital que le lendemain, et les médecins retrouvent à l'angiocanner une thrombose des artères tibiales avec des complications ischémiques aboutissant à J24 à une amputation sous le genou. Les auteurs soulignent le fait qu'une seule autre observation d'injection intra-artérielle d'ecstasy a été publiée auparavant.

• **Buprénorphine.** Le CEIP associé de Marseille a présenté les résultats d'une étude sur l'évolution

des déviations d'utilisation de la buprénorphine haut dosage entre 2006 et 2008, en utilisant les données de l'enquête annuelle, nationale et multicentrique du programme OPPIDUM (Nordmann S, Frauger E, Moracchini C, Pradel V, Pauly V, Thirion X, Micallef J et le réseau des CEIP. *Consumption of high dosage buprenorphine in subjects included in the French Oppidum program, from 2006 to 2008, since generics introduction*).

L'année 2006 a été marquée par l'expiration du brevet du Subutex® et donc l'apparition de génériques. La part des génériques consommés a augmenté de façon significative entre 2006 (4,3%) et 2008 (33,2%), mais le produit princeps reste bien plus détourné que ce soit par injection intraveineuse ou par sniffing. De plus, la consommation concomitante d'héroïne ou de cocaïne est statistiquement moins élevée avec les génériques. Enfin, la tendance globale montre que l'abus et le détournement de la buprénorphine haut dosage diminuent de façon régulière en France métropolitaine toutes marques confondues.

• **Poppers.** Suite à une saisine de l'Afssaps, le groupe de travail médicament du comité de coordination de la toxicovigilance a présenté les résultats d'une enquête nationale sur la toxicité des poppers (Ferrari L, Saviuc P, Gazin V, Pulce C, Garnier R, Sinno-Tellier S. *Toxicité des Poppers : étude des cas enregistrés par les CAPTV*).

Sur une période de 11 ans (1999 à 2009), 794 cas d'exposition aux poppers ont été identifiés. Les expositions sont majoritairement volontaires chez des hommes jeunes, par voie nasale et/ou buccale. 119 cas (17,4%) ont été caractérisés par un tableau clinique avec signes de gravité : par ordre décroissant, méthémoglobinémie, cyanose, coma, collapsus, convulsion, troubles du rythme ou arrêt cardiaque. 4 patients sont décédés. Une étude est en cours sur la toxicité oculaire de ces nitrites d'alkyles aliphatiques utilisés dans un but récréatif.

