

N° 27

Mars  
2005

# VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes  
C. Payen  
C. Pulce  
F. Testud  
T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

## EDITORIAL

### Interactions médicamenteuses

Les associations médicamenteuses sont pratiquement la règle pour toute prescription médicale. Heureusement, les interactions médicamenteuses sont beaucoup plus rares. Nombre de manuels, revues de littérature, logiciels informatiques, réglottes ou autres disques ont cherché à décrire ces interactions. Trop souvent, l'approche est purement théorique, reposant sur des considérations pharmacologiques conduisant à identifier des interactions que l'on ne retrouve pas dans la pratique clinique quotidienne. Saluons donc avec le Thésaurus des interactions médicamenteuses publié sous la responsabilité de l'Afssaps, le retour d'un référentiel s'attachant aux seules interactions médicamenteuses cliniquement significatives et soigneusement validées, et à leurs conséquences sur la prescription et le suivi thérapeutique. Outil précieux, il ne peut qu'utilement remplacer les ouvrages académiques...

J. Descotes

## Question-Réponse : risque cardiaque des peelings au phénol

### Question

*Une femme de 30 ans, sans antécédent particulier, a bénéficié d'un peeling du visage par Exopeel®. Le geste a été réalisé sous sédation par midazolam et analgésie par sufentanil. Dix minutes après la fin de l'application, réalisée en dix minutes au lieu des quarante-cinq recommandées, est apparue une tachycardie jonctionnelle avec changement de l'axe de QRS. L'épisode s'est résolu en cinq minutes sous oxygénothérapie, sans autre perturbation associée. Je n'ai pu obtenir de détails supplémentaires de la clinique... Est-il habituel d'observer des troubles du rythme cardiaque lors des peelings ?*

### Réponse

Technique utilisée depuis 1903, le peeling consiste en une abrasion chimique de l'épiderme et/ou du derme : la brûlure de la peau - en principe contrôlée ! - conduit à sa régénération, aboutissant à des résultats

esthétiques indiscutables et durables. La principale indication est le traitement de l'héliodermie, vieillissement prématuré de la peau du visage lié à l'exposition solaire excessive. Les peelings profonds, destinés exclusivement au visage et au cou, font souvent appel à des formulations contenant du phénol. C'est le cas d'Exopeel®, constitué d'une solution aqueuse de phénol (autour de 50 %), de résorcine, d'huile de croton, d'acide citrique et d'un mélange d'éthanol, de glycérine, d'huile d'olive et de sésame. Les peelings sont pratiqués par des dermatologues ou des praticiens de médecine esthétique. En France, les produits employés n'ont pas de statut de médicament ni même de dispositif médical. Exopeel® est disponible sur Internet ; le site du laboratoire de « cosméceutique » qui le commercialise précise qu'il existe sur le marché des produits dont la dénomination est proche mais la composition fort différente...

## Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-Réponse : Risque cardiaque des peelings au phénol	1-2
Thésaurus officiel des interactions médicamenteuses	2-3
Identification d'une nouvelle interaction : josamycine/tacrolimus	3-4
Faux positifs au LSD	4
Combustion issue d'une stérilisation à chaud "oubliée"	4
Fiche technique Le Succimer	

Le phénol est caustique pour la peau et les muqueuses (dès 10 %), responsable de brûlures des tissus avec lesquels il entre en contact : c'est cette propriété qui est exploitée pour le peeling. Des brûlures étendues par une solution concentrée de phénol peuvent se compliquer d'une intoxication systémique car le composé est doté d'une excellente pénétration percutanée. Le risque est bien connu en milieu industriel où l'intoxication se traduit par des convulsions précoces puis un coma, accompagné d'un effet proarythmogène sur le cœur. Ainsi, un ouvrier américain de 17 ans est mort dans un tableau de convulsions généralisées, trente minutes seulement après une projection de phénol à 30 % sur environ 15 % de la surface corporelle. En cas de survie, des complications viscérales - hémolyse, cytolysse hépatique par nécrose centrolobulaire, tubulopathie rénale - surviennent dans un second temps. C'est essentiellement par voie percutanée que le phénol exerce sa toxicité : en effet, par voie orale, le produit est détoxifié au niveau du foie par conjugaison aux sulfates et à l'acide glucuronique ; seule l'ingestion suicidaire d'une dose massive déborde les capacités de conjugaison de l'organisme.

Les intoxications par le phénol ne sont pas seulement professionnelles, elles sont aussi iatrogènes : elles peuvent faire suite à une neurolyse splanchnique (instillation de 15 à 30 ml d'une solution à 6 % pour le traitement palliatif du cancer du pancréas), à une sympathectomie lombaire « chimique » (artériopathie des membres inférieurs) et à un peeling profond au phénol. Plusieurs publications, dont certaines étayées par des dosages toxicologiques, font état de troubles du rythme cardiaque après peeling. Le monitoring systématique est

d'ailleurs vivement recommandé..., notamment par la société de dermatologie américaine dans son guide des « bonnes pratiques de peeling » (1995). Dans une série de 43 opérations publiée en 1978, dix cas d'arythmie ont été observés : bigéminisme, extrasystoles ventriculaires, tachycardie atriale paroxystique, tachycardie ventriculaire. Une enquête conduite à la fin des années soixante-dix auprès de 794 chirurgiens plasticiens américains pratiquant des peelings phénolés de la face, relève 13 % d'effets indésirables cardiaques, sans plus de précision... Aucun décès n'a cependant été rapporté. Les arythmies surviennent rapidement lors de l'application et rétrocedent tout aussi rapidement, le plus souvent spontanément. Elles sont en relation avec une application trop rapide ou sur des surfaces trop grandes traitées en une seule fois. Chez 154 patients américains des deux sexes ayant subi un peeling phénolé, l'incidence des modifications de l'ECG était de 39 % chez ceux traités en une seule séance, contre 22 % chez ceux traités en deux temps.

En ce qui concerne cette patiente, la relation entre l'épisode de tachycardie et l'application trop rapide du peeling apparaît très probable. L'absence de réglementation et l'opacité régnant sur ces pratiques exposent les candidat(e)s au rajeunissement à des complications locales (troubles pigmentaires, érythème persistant, cicatrices hypertrophiques, surinfection virale, bactérienne ou candidosique...) mais aussi à des troubles cardiaques potentiellement sévères. Après la notification en 1999 d'un décès d'origine cardiaque, la distribution des peelings phénolés a été interdite en Nouvelle Zélande.

M. d'Ettorre, F. Testud

### Thésaurus officiel des interactions médicamenteuses

Depuis environ 20 ans, le groupe de travail « interactions médicamenteuses » (GTIAM) fournit, sous l'égide de l'Afssaps, une analyse critique des interactions médicamenteuses signalées dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP). Jusqu'en 2003, le résultat de ce travail était mis à disposition de la communauté médicale sous la forme d'un livret des interactions médicamenteuses publié par les éditions du Vidal. Ce livret, devenu familier aux professionnels de santé et qui avait disparu au cours de l'année 2004, est de retour depuis début 2005, sous la responsabilité directe de l'Afssaps. Dénommé Thésaurus des interactions médicamenteuses, il est téléchargeable en format pdf sur le site de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/hm/10/iam/indiam.htm>), dans l'attente, pour les mois à venir, d'une véritable base de données interactive. Ce thésaurus n'est ni un catalogue exhaustif des interactions recensées ni un récapitulatif des mentions légales signalées dans les RCP. Conçu comme un guide de bon usage, tant pour les professionnels de santé que les organismes utilisant des bases de données sur le médicament, l'objectif de ce référentiel national, officiel, est de mentionner les seules interactions médicamenteuses ayant une traduction clinique confirmée ou très probable, avec un libellé volontairement simple. Outil de prévention des risques iatrogènes liés aux interactions, ce thésaurus a aussi pour vocation d'aider à la prescription ou à la

dispensation des médicaments en permettant au lecteur d'apprécier, d'un coup d'œil rapide, les risques d'interactions avec un principe actif ou une classe thérapeutique donnés.

Les principes qui président à l'élaboration de ce thésaurus sont : - la *sélectivité*. Les seules interactions retenues sont celles qui peuvent avoir des répercussions cliniques et amènent à envisager une modification de la stratégie thérapeutique, un renforcement de la surveillance lors de l'association, une modification de la posologie de l'un des médicaments... La sélection des interactions significatives repose sur une évaluation approfondie de la pertinence clinique des données publiées et non publiées, et éventuellement sur l'expérience de cliniciens largement rodés à l'utilisation de certaines associations (par ex., anticancéreux, antiarythmiques...). Est donc prise aussi en compte la modification potentielle, induite par l'association, du rapport bénéfice-risque. Si l'évidence clinique reste le fondement de cette évaluation, il n'est pas toujours indispensable d'attendre qu'une interaction soit spécifiquement décrite en clinique pour la signaler, et un risque peut être raisonnablement anticipé dans certains cas lorsqu'il a été établi avec des médicaments similaires ayant un mécanisme d'action commun. Ainsi, il n'a pas été jugé utile d'attendre des cas de surdosage en lithium avec

les antagonistes de l'angiotensine II ou les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pour mentionner ce risque, plusieurs cas cliniques étant venus ultérieurement confirmer la réalité de cette interaction.

- *L'attractivité*. La présentation se veut délibérément concise et simplifiée pour permettre une lecture rapide des principaux messages.

- *L'utilité*, afin d'informer clairement et, par une compréhension aisée, faciliter la décision thérapeutique en indiquant, le cas échéant, les principaux éléments de surveillance ou de prévention du risque.

Cette démarche rend compte de la présentation adoptée qui comporte quatre types d'information : une description de la *nature du risque* (majoration des effets indésirables, inefficacité...), une mention succincte sur le *mécanisme de l'interaction* lorsque celui-ci est connu (par ex., modification du métabolisme hépatique), un *niveau de contrainte* et une *conduite à tenir* lorsque celle-ci peut être proposée (surveillance clinique ou biologique, adaptation de la posologie, information des patients...).

Les 4 niveaux de contrainte retenus sont la *contre-indication* qui n'admet aucune transgression, *l'association déconseillée* qui est à interpréter comme une contre-indication relative et nécessite des précautions particulières ou une surveillance renforcée, la *précaution d'emploi* pour laquelle une surveillance simple est possible, et *l'association à prendre en compte* pour laquelle aucune recommandation pratique n'est possible. Le choix du niveau de contrainte dépend de facteurs multiples et l'on s'orientera par exemple vers une contre-indication d'association si :

- le type d'effet secondaire lié à l'association est potentiellement grave sans possibilité d'anticiper ou de surveiller facilement ce risque (par ex., ergotisme, rhabdomyolyse ou torsades de pointe),

- il existe des alternatives médicamenteuses moins à risque d'interaction (par ex., utilisation possible d'une statine non ou peu métabolisée, ou d'un macrolide ayant un effet inhibiteur enzymatique peu marqué ou non démontré),

- la pathologie traitée est bénigne et l'intérêt de l'un des médicaments reste discuté (par ex., un patient traitant habituellement ses épisodes aigus de migraine par un triptan ne devrait pas recevoir un traitement de fond par de la DHE par voie orale, en raison de son intérêt modeste dans cette indication, alors qu'il existe un risque potentiel de vasoconstriction),

- l'association est inutile ou dangereuse dans une indication précise (par ex., association d'un antiarythmique de classe I et d'un bêta-bloquant dans l'insuffisance cardiaque),

- l'effet inducteur enzymatique d'un médicament est particulièrement prononcé et le substrat dont le métabolisme est induit a une marge thérapeutique étroite avec un risque grave en cas d'inefficacité (par ex., risque de rejet par effondrement des concentrations plasmatiques de cyclosporine en cas d'association avec le millepertuis).

A l'inverse, des contre-indications théoriques peuvent être assouplies pour prendre en compte la réalité clinique. Ainsi, et afin de permettre la prise en charge des psychoses chez le patient parkinsonien, l'association lévodopa-neuroleptique est maintenant une association déconseillée alors que la logique en faisait une contre-indication en raison de l'antagonisme pharmacologique évident de cette association.

Ce thésaurus propose enfin différentes rubriques permettant de regrouper, sous forme de listes, des médicaments entraînant un type particulier d'effets indésirables pouvant être majorés par l'association de deux ou plusieurs médicaments du même groupe (par ex., médicaments hypokaliémisants, bradycardisants, donnant des torsades de pointe, abaissant le seuil épileptogène, néphrotoxiques, etc...).

Il est ainsi espéré que ce thésaurus devienne rapidement un outil incontournable lors de la prescription et l'analyse d'ordonnances, et nous vous encourageons vivement à l'utiliser, mais aussi à formuler critiques ou suggestions, dans un souci d'amélioration.

T. Vial

### Identification d'une nouvelle interaction : josamycine/tacrolimus

Le tacrolimus est un immunosuppresseur de plus en plus utilisé dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés. Comme la cyclosporine, il est fortement métabolisé par voie hépatique et de nombreux inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4, tels les macrolides, sont susceptibles de majorer ses taux sanguins avec augmentation de sa toxicité, notamment rénale.

Une éventuelle interaction entre la josamycine et le tacrolimus n'avait pas été rapportée jusqu'à présent. Une notification récente au CRPV de Lyon nous a conduit à retrouver un autre cas similaire signalé antérieurement par le même service des Hospices Civils de Lyon.

**Cas n°1** : Un enfant de 13 ans, greffé rénal, est stabilisé par tacrolimus, azathioprine, énalapril et corticoïdes. Au 3<sup>ème</sup> jour d'un traitement par josamycine pour suspicion d'angine, il est

hospitalisé pour céphalées, vomissements et douleurs abdominales. Le taux sanguin de tacrolimus est à 58,8 ng/ml (N<15 ng/ml) et la créatininémie à 139 µmol/l (contre 96 µmol/l 20 jours avant l'hospitalisation). Le bilan retrouve aussi une pancréatite. L'ensemble du tableau régresse rapidement après l'arrêt de la josamycine et du tacrolimus.

**Cas n°2** : Un enfant de 8 ans, greffé rénal depuis 2 ans et sous tacrolimus, azathioprine et corticoïdes, reçoit un traitement de 10 jours par josamycine pour une rhinopharyngite. Au 8<sup>ème</sup> jour du traitement, on note une augmentation de la créatininémie à 97 µmol/l et du taux sanguin de tacrolimus à 11 ng/ml. La créatininémie est contrôlée à 78 µmol/l et le taux de tacrolimus à 5,4 ng/ml après l'arrêt de la josamycine. Ultérieurement, un traitement par josamycine est réintroduit pour une infection pulmonaire et l'enfant est

hospitalisé au 3<sup>ème</sup> jour pour asthénie, fièvre, toux, diarrhées et vomissements. Le bilan retrouve un taux sanguin de tacrolimus à plus de 30 ng/ml avec une créatininémie à 417 µmol/l (contre 77 µmol/l 20 jours avant l'hospitalisation). L'ensemble du tableau régresse rapidement après arrêt de la josamycine et du tacrolimus.

En raison de voies métaboliques communes entre tacrolimus et cyclosporine, de nombreuses interactions rapportées avec la cyclosporine sont extrapolées au tacrolimus. Bien qu'une interaction entre la josamycine et le tacrolimus ait pu être mise en évidence sur des tests

in vitro et qu'une telle interaction ait été rapportée avec la cyclosporine, l'interaction potentielle josamycine/tacrolimus n'a jamais été mentionnée dans le résumé des caractéristiques de ces médicaments. La notification de ces 2 cas cliniques, dont un avec réintroduction positive, confirme la réalité de l'interaction. Ceci nous a conduit à alerter le groupe de travail « Interactions Médicamenteuses » de l'Afssaps afin de prendre en compte cette interaction et de lister la josamycine parmi les macrolides pouvant interférer avec le métabolisme de ces deux immunosuppresseurs.

M. Bruel

### Faux positifs au LSD

Si l'usage des produits illicites autres que le cannabis reste marginal en France, certaines substances ont néanmoins connu une diffusion croissante au cours des années 1990, comme la cocaïne et, dans une moindre mesure, les hallucinogènes dont le LSD. Le dosage du LSD et de ses métabolites dans les urines est difficile et les techniques immunologiques, manquant de spécificité, sont à l'origine de faux positifs avec certains médicaments. Ces écueils sont illustrés par un cas récemment rapporté au CEIP de Lyon.

Un jeune homme de 16 ans, sans antécédent particulier, présente à son domicile un arrêt cardio-respiratoire par fibrillation ventriculaire. Il est rapidement pris en charge par une unité mobile de réanimation. Une intubation est réalisée sous fentanyl. A l'admission, un screening toxicologique, par méthode Emit II, détecte la présence de LSD dans les urines. Devant l'incompréhension de la famille niant toute suspicion de toxicomanie, les tests toxicologiques sont répétés pendant 4 jours. Ils s'avèreront systématiquement positifs alors que le fentanyl est poursuivi en raison d'une intubation prolongée. En raison d'une détection des métabolites du LSD n'excédant pas 3 jours, le diagnostic de faux positifs au LSD, déjà rapportés au cours de traitement par fentanyl (Gagajewski,

2002), est retenu sans vérification chromatographique. Une anomalie congénitale récemment décrite (syndrome du Q-T court) est envisagée comme cause au tableau clinique présenté.

Les tests de dépistage urinaires du LSD disponible actuellement sont basés sur des méthodes immunologiques utilisant le principe d'une compétition antigène-anticorps. Cependant ces tests sensibles et rapides manquent de spécificité. Parmi eux, la méthode Emit II permet une détection qualitative et semi-quantitative du LSD dans l'urine, mais est à l'origine de faux positifs avec certaines classes médicamenteuses comme les antidépresseurs (fluoxétine, sertraline), les antipsychotiques (chlorpromazine, halopéridol), les anti-émétiques (métoclopramide) ou certains médicaments cardiovasculaires (diltiazem, vérapamil). Le fentanyl positive les résultats données par la méthode Emit II pour des concentrations urinaires de 40 µg/l de fentanyl. En raison de l'existence de ces faux positifs, tout test de dépistage immunologique positif au LSD doit être confirmé par une méthode chromatographique (type CPG/SM) plus spécifique.

A. Boucher

### Combustion issue d'une stérilisation à chaud "oubliée" par de jeunes parents fatigués...

Petit incident quand les parents préfèrent la tétine au téton ou conséquence de la stérilisation prolongée, donc sans eau à la fin, des biberons, tétines et petits objets en plastique ou caoutchouc (mouchettes, petits jouets) : il y a de la fumée sans feu au logis. La nature exacte de la matière des divers objets n'est pas connue. L'impression générale qui découle de l'étude des cas est celle d'une constante bénignité. Quarante appels reçus par le CAP de Lyon ont été épluchés; 40 cas sont restés sans traitement et sans suite. Dans les plaintes mentionnées,

on note des odeurs incommodes, de la toux chez l'enfant, de rares nausées, des céphalées chez les parents qui ont pu signaler une irritation des voies aériennes supérieures. Quatre patients ont consulté aux urgences hospitalières, deux demandeurs ont vu leur médecin. Les matières dégagées ne sont certainement pas anodines, mais la quantité des émanations est à l'évidence insuffisante pour entraîner des troubles conséquents.

#### Ecrivez-nous

Centre Antipoison  
Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne  
69424 Lyon Cedex 03  
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

#### Appelez-nous

Centre Antipoison  
04 72 11 69 11

Toxicovigilance  
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance  
04 72 11 69 97

Pharmaco  
Dépendance  
04 72 11 69 92

P. Frantz



# La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°27, Mars 2005

Fiche Technique de  
Toxicovigilance

## Le Succimer

Le succimer est un chélateur des métaux lourds, actif par voie orale. Sa principale indication est le traitement des intoxications saturnines de l'enfant. Son efficacité, sa tolérance et son administration par voie orale en font le traitement de choix dans ce contexte. Les données disponibles, peu nombreuses, sont en faveur de son efficacité dans les intoxications domestiques ou professionnelles, secondaires à l'inhalation de vapeurs mercurielles.

### Pharmaco-toxicologie

Le succimer a été commercialisé aux USA dès janvier 1991 pour le traitement des intoxications sévères par le plomb chez l'enfant. Autorisé en France en février 1996, son agrément aux collectivités a été publié au Journal Officiel en 1997. Il est commercialisé sous le nom de Succicaptal® et délivré par les pharmacies centrales des hôpitaux sous forme de gélules dosées à 200 mg de principe actif.

### Structure chimique et mode d'action

Le succimer ou DMSA (acide méso-2,3-dimercaptosuccinique) possède 2 groupements thiols (SH) permettant la formation de complexes stables ou « chélates » avec les métaux lourds : plomb, mercure, arsenic, cadmium, nickel... Il forme avec le plomb des complexes stables, hydrosolubles, atoxiques, facilement éliminés par voie urinaire. Chez le rat, il mobilise le plomb des tissus mous (cerveau, rein) mais pas celui du compartiment osseux. Il n'entraîne pas de redistribution du plomb, en particulier au niveau du cerveau. Le succimer n'augmente pas l'absorption gastro-intestinale du plomb et au contraire la diminue. Il peut être administré même lorsqu'il existe une insuffisance rénale. La prescription simultanée de fer est possible.

### Pharmacocinétique

L'absorption est rapide et incomplète. Le pic plasmatique survient 1-2 heures après la prise. Environ 95% sont liés à l'albumine plasmatique. L'un des 2 groupements thiols est lié à un résidu cystéine sur l'albumine, tandis que l'autre, libre, permet la chélation. L'élimination, essentiellement urinaire, est rapide. Chez l'homme, plus de 90% du succimer excrété dans les urines est sous forme liée (métabolites disulfures dans lesquels chaque molécule est liée par des ponts disulfures à une ou deux molécules de L-cystéine), et 10% sous forme inchangée.

### Toxicologie préclinique

La toxicité aiguë est très faible. La DL 50 par voie orale chez les

rongeurs est supérieure à 3 g/kg. Chez le chien, des lésions digestives et rénales ont été mises en évidence lors de l'administration d'une dose supérieure ou égale à 10 fois la dose thérapeutique par voie orale pendant un mois. Les administrations répétées à posologie moindre n'ont pas entraîné d'effet toxique. Enfin, le succimer n'est pas mutagène.

On ignore si le succimer passe la barrière placentaire. Une étude chez le rat exposé à 1000 mg/kg/j par voie orale pendant la période d'organogenèse n'a pas montré d'effet tératogène. On ne sait pas non plus s'il est excrété dans le lait chez la femme. Cette insuffisance de données a conduit le fabricant à déconseiller l'administration de succimer pendant la grossesse et l'allaitement ; une intoxication sévère chez une femme aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse devrait faire reconsidérer le rapport bénéfice/risque.

### Effets indésirables

Le succimer est très bien toléré. Les effets indésirables se limitent à des troubles digestifs mineurs, dans 12% des cas. Plus rarement ont été observés malaise, éruption cutanée, toux, sensation d'odeur désagréable des mercaptans. Les effets biologiques se résument à une élévation modérée et transitoire des transaminases dans 4 à 10% des cas et à quelques cas de neutropénie modérée et réversible. On n'a observé aucun effet indésirable et notamment aucune élévation des transaminases dans les séries les plus récentes. L'administration de succimer n'induit pas d'augmentation significative de l'excrétion urinaire des minéraux essentiels (fer, calcium, magnésium, zinc et cuivre), contrairement à l'EDTA.

### Intoxications par le plomb

La chélation est rarement nécessaire dans le saturnisme professionnel. En effet, il s'agit le plus souvent de travailleurs asymptomatiques chez qui on ne redoute pas une atteinte neuro-développementale comme chez l'enfant. Une surveillance biométriologique est réalisée par la médecine du travail : la plombémie des travailleurs exposés doit être inférieure à 400 µg/L en France. Aucune étude n'a mis en évidence un réel bénéfice du succimer chez les travailleurs modérément exposés et asymptomatiques. Cette fiche technique se limitera donc aux intoxications par le plomb de l'enfant qui représentent la principale indication du succimer.

### Efficacité biologique

Le succimer est plus efficace que l'EDTA chez l'enfant. Toutes les études montrent une diminution initiale, importante et rapide, de la plombémie moyenne, suivie d'un rebond du à la

redistribution du plomb entre les os, les tissus mous et le sang. La diminution de la plombémie moyenne dépasse toujours 20% en fin de suivi. L'efficacité biologique du succimer a été démontrée dans les intoxications modérées et sévères.

### Efficacité clinique

De nombreuses études ont confirmé le risque de retentissement à long terme de l'intoxication chronique par le plomb sur le développement neuropsychologique de l'enfant, en particulier sur les capacités cognitives. L'efficacité clinique du succimer n'est pas validée. Une étude multicentrique récente en double aveugle contre placebo chez 780 enfants âgés de 1 à 3 ans chez lesquels une prise en charge environnementale était entreprise, n'a pas montré de réversibilité de l'éventuelle atteinte du QI (avec un suivi de 3 ans). Cependant, l'étude a été réalisée au sein d'une population socio-économiquement défavorisée, sans groupe contrôle, ce qui peut expliquer un QI plus bas que la moyenne (qui n'est pas obligatoirement lié au saturnisme) sans amélioration après traitement. En réalité, on ignore si le succimer peut apporter un bénéfice dans la prévention de séquelles neuropsychologiques, en particulier cognitives, à long terme.

### Indications actuelles en fonction de la classe de plombémie (PbS) selon les Recommandations de la Conférence de Consensus des 5 et 6 novembre 2003

- PbS entre 3,5 et 5  $\mu\text{mol/L}$  (700 à 1000  $\mu\text{g/L}$ ) : 5 cures associant EDTA et succimer, en urgence, à l'hôpital.
- PbS entre 2,25 et 3,5  $\mu\text{mol/L}$  (450 à 700  $\mu\text{g/L}$ ) : 3 cures de succimer à domicile.
- PbS entre 1,25 et 2,25  $\mu\text{mol/L}$  (250 à 450  $\mu\text{g/L}$ ) : ce n'est pas une indication habituelle de chélation. En raison d'une neurotoxicité probable en cas de plombémie < 450  $\mu\text{g/L}$ , et compte tenu de la bonne tolérance du succimer et de son efficacité biologique démontrée pour des plombémies comprises entre 250 et 450  $\mu\text{g/L}$ , un traitement oral par succimer peut se justifier si la plombémie reste élevée malgré des mesures correctives efficaces ou en cas d'anémie microcytaire persistante malgré un traitement martial bien conduit.

La posologie recommandée est de 1000 mg/m<sup>2</sup>/j répartis en 3 prises orales, en cures de 5 jours, avec intervalle libre de 21 jours, ce qui permet d'évaluer le nouvel état d'équilibre obtenu et de décider du suivi du traitement. Les cures de succimer se font en ambulatoire dans le cadre d'une HAD.

## Intoxications par le mercure

Le succimer peut également être utilisé dans les intoxications aiguës ou chroniques, domestiques ou professionnelles, par inhalation de vapeurs de mercure. Ces intoxications étant rares, les données sont extrêmement limitées : seuls quelques cas ont été rapportés.

### Intoxications aiguës

L'inhalation massive de vapeurs mercurielles peut être à l'origine d'une pneumopathie chimique retardée se traduisant par un OAP lésionnel pouvant évoluer dans les formes graves vers un syndrome

de détresse respiratoire aiguë. Ce syndrome se complique parfois d'une intoxication systémique. Le traitement chélateur précoce peut être administré chez des patients symptomatiques et/ou présentant des taux de mercure élevés, urinaires et/ou sanguins. Parmi les rares données de la littérature, le succimer n'a pas empêché la persistance de séquelles neurologiques chez 26 travailleurs. Il a été utilisé chez des bijoutiers. En ce qui concerne les intoxications domestiques, il semble avoir été efficace sur la symptomatologie parfois grave présentée par les membres de deux familles distinctes.

### Intoxications chroniques professionnelles

L'inhalation prolongée de vapeurs de mercure à faible dose en milieu professionnel se traduit essentiellement par une encéphalopathie chronique avec asthénie, troubles de l'humeur, difficultés de concentration, insomnie, troubles de la libido, troubles de la mémoire, troubles cognitifs... Un syndrome cérébelleux avec tremblement intentionnel en est la forme majeure. L'atteinte rénale est très tardive et observée de façon exceptionnelle. Le succimer est rarement utile en pratique, du fait de la surveillance biométriologique dont bénéficient les travailleurs. Quelques cas ont été publiés ; ils montrent une excrétion urinaire de mercure significativement augmentée par le succimer et, parfois, une amélioration clinique. L'efficacité biologique du succimer est supérieure à celle de la D-pénicillamine.

### Inhalation prolongée de vapeurs de mercure en milieu domestique

L'acrodynie mercurielle est une pathologie rare que l'on peut observer chez l'enfant après quelques semaines d'exposition. Elle associe des troubles neuro-comportementaux (irritabilité, asthénie, apathie, prostration, voire encéphalopathie plus marquée), cutanés ("pink disease" : érythème et œdème digital et/ou palmoplantaire, diminution de la température locale, desquamation, troubles vasomoteurs, hypersudation locale ou généralisée) et parfois cardiovasculaires (hypertension artérielle, tachycardie). La source de l'intoxication peut être un thermomètre à mercure cassé à domicile, mais la quantité de mercure requise est habituellement plus importante (baromètre, flacon de mercure rapporté à la maison, aérosol de mercure propulsé par un aspirateur contaminé lors du nettoyage).

Plusieurs cas d'enfants ayant présenté une acrodynie mercurielle et traités par succimer ont été publiés. Une augmentation de l'excrétion urinaire de mercure au décours du traitement et, parfois, une amélioration progressive de la symptomatologie ont été décrites. Quelques enfants présentaient une hypertension artérielle associée, nécessitant un traitement antihypertenseur en plus du traitement chélateur. L'efficacité du succimer est inconnue sur la prévention d'éventuelles séquelles neurologiques.

S. Sabouraud, F. Testud, C. Pulce

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox