

Comité de rédaction

A. Boucher

A. Gouraud

F. Gueyffier

C. Pulce

J.M. Saponi

T. Vial

Vigitox est également
disponible à l'adresse :<http://vigitox.cap-lyon.fr/>Service Hospitalo-Universitaire de Pharmaco-Toxicologie
Hospices Civils de Lyon

Editorial

Depuis près de 25 ans, Vigitox accompagne les évolutions du service qui l'a vu naître. Ce numéro marque une nouvelle étape avec l'inauguration, au premier septembre 2017, du service Hospitalo-Universitaire de Pharmaco-Toxicologie regroupant le service de Pharmacologie Clinique et Essais Thérapeutiques, et le Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance - Addictovigilance.

Les champs de compétence du nouveau service couvrent un ensemble d'activité de recherche en s'appuyant désormais aussi sur l'équipe Evaluation et Modélisation de l'Effet des Thérapeutiques UMR 5558 CNRS, de l'axe pédiatrie du Centre d'Investigation Clinique Inserm-HCL, et de soins autour de l'évaluation du rapport bénéfique / risque et la promotion du bon usage.

Nos ambitions pour les 4 ans à venir sont :

- Renforcer l'expertise existante en essai clinique et évaluation du risque lié aux substances par une expertise en pharmaco-toxico-épidémiologie
- Créer un pôle d'excellence en information thérapeutique équivalent des « Centre for Evidence-based Pharmacotherapy » anglo-saxons
- Développer l'enseignement universitaire autour du bénéfique et de la sécurité des médicaments

VIGItOX relaiera ainsi chaque trimestre les informations issues de l'ensemble de l'activité du service de pharmacotoxicologie, utiles pour la promotion du bon usage des produits de santé.

B. Kassai-Koupai

Question-Réponse : Exposition au plomb et allaitement

Question :

Un enfant de 2 mois bénéficie d'un allaitement maternel (AM) exclusif depuis sa naissance. Durant la grossesse, la mère a consommé principalement de l'eau minérale. Depuis la naissance, elle boit à nouveau l'eau du robinet. Devant la suspicion d'une plombémie élevée (sans plus de précision) chez un enfant de l'immeuble, un prélèvement dans l'eau du robinet est réalisé et retrouve un plomb hydrique à 120 µg/L. L'enfant et la mère, asymptomatiques, bénéficient alors d'une plombémie, retrouvée respectivement à 49 µg/L et 141 µg/L. L'AM peut-il être poursuivi ?

Réponse :

Le plomb est un métal dont la toxicité est connue depuis l'Antiquité. Sa toxicité chronique est essentiellement rénale, hématologique et neurologique, avec des effets désormais considérés

sans seuil. Chez l'enfant, l'intoxication se caractérise par une atteinte cognitive plus marquée, se traduisant notamment par une baisse des points de QI. Le saturnisme infantile reste un problème de santé publique, y compris en France. Il fait ainsi l'objet d'une surveillance particulière et il est soumis à déclaration obligatoire. En juin 2015, le seuil d'intervention a été abaissé à 50 µg/L (versus 100 µg/L auparavant). Les sources d'exposition extra-professionnelles sont majoritairement représentées par les sols et les poussières contaminés (présence de peintures riches en plomb dans les habitations antérieures à 1950, plomb rendu accessible par la dégradation des surfaces peintes) et plus rarement l'eau du robinet (système d'adduction contenant des éléments en plomb, solubilisation du plomb dans l'eau favorisée par une eau acide ou faiblement minéralisée).

Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-Réponse : Exposition au plomb et allaitement maternel	1-2
Fiche technique Opiacés en pédiatrie, utilisations, surdosages et abus	3-5
Vascularites cutanées médicamenteuses	6
Les produits de coupe	6-7
Statines : le match UE / USA	8

La principale voie d'absorption est digestive (y compris la déglutition de particules inhalées). Le passage systémique est beaucoup plus important chez le jeune enfant (40 à 50 %) que chez l'adulte (5 à 10 %). La distribution diffère également : chez l'adulte, le plomb est présent à près de 95 % dans l'os *versus* 75 % chez l'enfant. Il existe une excrétion lactée, la concentration dans le lait étant comprise entre 3 et 10 % de la plombémie sanguine. Le Centers for Disease Control (CDC) a proposé un tableau d'estimation d'élévation de plombémie chez un nouveau-né de 1 mois allaité.

Exemple :

Pour une plombémie maternelle de 200 µg/L, la concentration lactée de plomb serait de 6 µg/L, (soit inférieure au seuil réglementaire actuel de plomb dans l'eau de 10 µg/L), et l'élévation sanguine du nourrisson de 2,5 µg/L.

Concernant l'allaitement, les recommandations en vigueur en France datent de 2003 (conférence de consensus de Lille) et 2006 (guide pratique de la Direction Générale de la santé (DGS) « L'intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte »).

La conférence de consensus de 2003 recommande d'autoriser l'allaitement jusqu'à une plombémie maternelle de 100 µg/L. La décision d'allaitement doit être « réfléchi » lorsque la plombémie maternelle est supérieure à 100 µg/L en tenant compte :

- d'éventuels autres apports pour l'enfant tels que le risque d'un apport hydrique par le biberon et/ou d'une contamination lors du lavage du biberon
- du coût lié à l'achat de lait artificiel
- de la perte du bénéfice de l'AM en particulier sur la prévention de l'infection.

Le guide pratique de la DGS (fiche 12) confirme l'absence de contre-indication à l'AM pour une plombémie maternelle inférieure à 100 µg/L. Au-delà de 100 µg/L, l'allaitement est considéré comme généralement sans danger. L'évaluation du rapport bénéfice/risque reste nécessaire, sur les mêmes critères que ceux de la conférence de consensus. Il est également recommandé de réaliser une surveillance mensuelle des plombémies de la mère et de l'enfant ainsi que de consulter un service spécialisé dans la prise en charge et le traitement des intoxications par le plomb.

D'autres recommandations ont été formulées aux USA plus récemment. Le guide du CDC, publié en 2010, recommande l'allaitement pour des plombémies maternelles allant jusqu'à 400 µg/L considérant que l'allaitement reste bénéfique à ces taux. Il est proposé de contrôler la plombémie maternelle tous les 3 mois lorsque celle-ci est comprise entre 50 et 200 µg/L, tout en surveillant la plombémie de l'enfant en se référant aux recommandations « locales ». Le Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues reprend en 2012 les recommandations précédentes, à savoir :

- une contre-indication de l'allaitement au-delà de 400 µg/L.
- pour une plombémie maternelle comprise entre 50 et 400 µg/L, l'allaitement doit être encouragé mais nécessite un dosage chez l'enfant. : si le résultat est >50 µg/L l'allaitement doit être interrompu jusqu'à ce que la plombémie maternelle diminue.
- pas de contre-indication à l'allaitement pour une plombémie maternelle < 50 µg/L.

Plombémie maternelle (µg/L)	Conférence de Consensus – Lille -2003	L'intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte - DGS 2006	CDC – USA 2010	Collège des Gynécologues et obstétriciens -USA 2012
< 50	Pas de contre-indication (CI)	Pas de CI	Pas de CI	Pas de CI
50 - 199	Pas de CI jusqu'à 100 µg/l Si > 100 µg/L : pas de CI systématique mais décision réfléchi au cas par cas et en prenant en compte les éventuels risques pour l'enfant	Pas de CI jusqu'à 100 µg/l Si > 100 µg/L : pas de CI systématique mais décision réfléchi au cas par cas et en prenant en compte les éventuels risques pour l'enfant Surveillance mensuelle des plombémies (PbS) de la mère et de l'enfant	Encourager l'AM jusqu'à 400 µg/L sous surveillance de la PbS de l'enfant	Encourager l'AM jusqu'à 400 µg/L sous surveillance de la PbS de l'enfant : interrompre l'AM si la PbS de l'enfant est > 50 µg/L
200 - 399	Pas de CI systématique mais décision réfléchi au cas par cas et en prenant en compte les éventuels risques pour l'enfant		Contrôle de la PbS maternelle dans les 15 jours puis à 1 et 3 mois, à moduler selon la PbS de l'enfant	Si la PbS maternelle est > 200 et celle de l'enfant > 50 et en l'absence d'autre source identifiée : l'AM doit être suspecté et interrompu
> 400			CI à l'AM tant que PbS maternelle > 400 µg/L	CI à l'AM tant que PbS maternelle > 400 µg/L

Pour la mère et l'enfant concernés, la valeur élevée du ratio plombémie maternelle/plombémie de l'enfant, fait s'interroger sur une exposition in utero même si la mère dit avoir consommé principalement de l'eau minérale. Il a été conseillé d'interrompre la consommation d'eau du robinet et de poursuivre l'allaitement sous surveillance de la plombémie maternelle et de l'enfant. Le contrôle

réalisé un mois et demi après le prélèvement initial retrouvait respectivement un taux à 101 µg/L pour la mère et 35 µg/L pour l'enfant, validant une exposition faible via l'AM.

La Fiche Technique de VIGItox

Les opiacés en pédiatrie : utilisations, surdosages et abus

VIGItox n°57,

Décembre 2016

1. Utilisations des opiacés chez l'enfant

Une prise en charge efficace de la douleur est un aspect essentiel des soins pédiatriques, certaines situations justifiant l'utilisation d'analgésiques opioïdes de palier II ou III.

• Palier II

Si la **codéine** a longtemps été le principal opiacé de palier II disponible, ses indications pédiatriques ont été limitées de façon drastique en 2013 puis 2015. Elle n'est désormais indiquée que **chez l'enfant de plus de 12 ans**, à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, après échec du paracétamol et/ou des AINS et en dehors des douleurs post amygdalectomie ou adénoïdectomie. Elle est par ailleurs contre-indiquée chez les patients connus comme métaboliseurs ultra-rapides des substrats du cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6). Ces restrictions, portant sur les indications analgésique et antitussive de la codéine, ont fait suite à l'analyse par la FDA de plusieurs cas pédiatriques de décès ou de dépressions respiratoires sévères. Dans 50% des cas testés, l'analyse du CYP2D6 retrouvait un phénotype de **métaboliseur ultra-rapide** (UM). La codéine est en effet activée par sa biotransformation en morphine par le **CYP2D6**, enzyme soumise à un polymorphisme génétique. Les UM (3,6 à 6,5 % des Caucasiens) génèrent donc plus de morphine à partir de la codéine, et peuvent ainsi présenter, à dose thérapeutique, des signes de surdosage, notamment de dépression respiratoire pouvant menacer le pronostic vital.

Le **tramadol**, constitue, en théorie, l'alternative à la codéine chez les moins de 12 ans. Il s'agit d'un analgésique opioïde central qui possède aussi des propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il a une AMM chez l'enfant à partir de 3 ans et est disponible en solution buvable. Ses effets indésirables sont ceux des morphiniques (nausées, vomissements, dépression respiratoire, sédation) mais il peut également être responsable de convulsions particulièrement en cas de surdosage. L'activité est portée par la molécule mère, mais également par son métabolite actif produit *via* le CYP2D6, ce qui expose les UM aux mêmes risques que ceux de la codéine (publication récente du premier cas de dépression respiratoire sévère chez un enfant de 5,5 ans ayant reçu du tramadol après une amygdalectomie et identifié à postériori comme métaboliseur ultra-rapide¹). Par ailleurs, plusieurs cas **d'erreurs d'administration chez l'enfant, certains d'évolution fatale**, ont amené l'ANSM à

rappeler aux professionnels de santé l'importance de s'assurer auprès des parents de la bonne compréhension et du respect de la posologie.

• Palier III

Les **opioïdes forts** sont indiqués dans la prise en charge des douleurs intenses ou en cas d'échec des antalgiques de palier I/II, avec une vigilance particulière en cas de troubles respiratoires préexistants. La **morphine est la molécule de référence**. Elle dispose d'une AMM dès la naissance par voie intra-veineuse et à partir de 6 mois par voie orale. Il existe par ailleurs des préparations magistrales de sirop de morphine, utilisées par exemple dans la prise en charge du sevrage opiacé néonatal. Son métabolisme principal par glucurono-conjugaison n'est pas soumis à un polymorphisme génétique.

Au-delà des effets indésirables fréquents (p.e. constipation, sédation, nausées, vomissements, prurit), une rétention urinaire et une dépression respiratoire peuvent survenir. En utilisation prolongée, une dépendance et donc un risque de sevrage sont possibles. Son utilisation en ambulatoire est limitée, notamment par des formes galéniques contenant de grandes quantités de morphine et inadaptées à la prescription de courte durée ou chez les plus petits, exposant à un risque d'erreurs d'administration. L'éducation des parents est ainsi essentielle afin qu'ils respectent la prescription (posologie, rythme d'administration) sans minimiser la douleur par peur des effets indésirables et surveillent les premiers signes éventuels de surdosage.

Les autres antalgiques de palier III sont des agonistes purs (oxycodone, hydromorphone, fentanyl) ou partiels (buprénorphine, nalbuphine). Leur utilisation est très spécifique et limitée par des AMM chez l'enfant à partir de 7 ans (hydromorphone, buprénorphine) ou 12 ans (oxycodone). Le fentanyl est particulièrement utilisé dans les services de néonatalogie, avec un risque de rétention urinaire et de syndrome de sevrage qui sera pris en charge par l'administration de morphine.

La gestion de la douleur chez l'enfant peut nécessiter la combinaison de plusieurs des molécules à disposition. Depuis les restrictions d'indication de la codéine, des enquêtes de pratique réalisées en France ont montré qu'aux urgences pédiatriques, le paracétamol restait le plus prescrit, toutes situations cliniques confondues, suivi par le tramadol et les AINS, et enfin la morphine par voie orale ou injectable uniquement en cas de traumatisme sévère. Une enquête réalisée chez les pédiatres libéraux, indiquait un report privilégié sur les AINS, la prescription de tramadol et *a fortiori* de morphine restant rare.

Les antalgiques de palier I restent donc à privilégier et permettent de répondre à la majorité des situations. Lorsqu'un opiacé est nécessaire, une surveillance attentive de l'enfant est indispensable. La mise à disposition d'une forme galénique de morphine mieux

adaptée à un traitement ambulatoire constituerait une option intéressante.

N. Paret

DOI :10.1542/peds.2014-2673. PubMed PMID: 25647677

2. Intoxications accidentelles aux opiacés chez l'enfant

L'intoxication accidentelle aux opiacés chez les enfants peut être grave, voire fatale, en l'absence de diagnostic et de prise en charge médicale rapide. Les produits en cause sont à la fois des médicaments (lopéramide, opium, codéine, tramadol, pholcodine, dextrometorphane, morphine, fentanyl, oxycodone), pour certains indiqués en pédiatrie, des produits de substitution (méthadone, buprénorphine) ou des produits de rue (héroïne). Les circonstances de survenue incluent des accidents domestiques (l'enfant absorbant accidentellement un produit à sa portée) et des erreurs lors du traitement d'un enfant (à domicile ou en milieu hospitalier).

• Gravité des intoxications rapportées

La gravité de l'intoxication dépend de la dose ingérée et de la nature de l'opiacé concerné (agoniste puissant, faible, mixte...).

L'intoxication opiacée est rare avec le lopéramide et la pholcodine et ne survient qu'avec des quantités importantes, les sirops en contenant étant peu dosés. Le dextrométhorphan a un profil pharmacologique singulier avec de possibles signes anticholinergiques alors que le tableau opiacé typique est rare. A l'inverse, la codéine a une marge thérapeutique étroite et peut entraîner, chez le nourrisson, une intoxication opiacé typique dès que la dose ingérée excède la dose pédiatrique de 1mg/kg par prise qui était utilisée il y a quelques années. Chez l'enfant, la dose à risque est de l'ordre de 3 mg/kg. En surdosage le tramadol est surtout responsable de convulsions pour des doses de l'ordre de 10 mg/kg. Des apnées semblent plus rares. La buprénorphine est un agoniste partiel qui lui confère un index thérapeutique élevé. Elle a une faible biodisponibilité par voie orale, justifiant son utilisation par voie sublinguale. Aussi les troubles de conscience et les bradypnées sont rares mais de survenue parfois retardée et de durée longue, nécessitant une prise en charge systématique.

La méthadone, la morphine et ses dérivés (y compris héroïne) et le fentanyl font partie des dérivés les plus à risque chez l'enfant et justifie une prise en charge médicale immédiate quelle que soit la dose.

Entre 2008 et 2014, les centres antipoison français ont réalisé une étude prospective portant sur le suivi des cas d'intoxication pédiatrique par méthadone et ce dans le contexte de la commercialisation d'une forme gélule. Quarante-sept cas ont été enregistrés sur la période de l'étude, et concernaient des enfants d'âge médian de 2 ans. Une prise en charge hospitalière a été réalisée dans 87% des cas. Soixante et onze pourcent des enfants sont restés asymptomatiques, 19,5% ont présenté une intoxication modérée alors que 8 (9,2%) enfants ont présenté une intoxication grave dont 5 cas d'évolution

fatale. Cette étude souligne également l'importance d'une prise en charge rapide, les 5 cas d'évolution fatale ayant été constatés en l'absence de réaction immédiate des parents.

• Signes cliniques

La symptomatologie, d'installation rapide, relève d'une triade classique avec une bradypnée qui peut parfois survenir de façon brutale et isolée avant même la survenue des troubles de conscience et un myosis. Des convulsions sont également rapportées, en particulier lors des intoxications au tramadol. Les autres signes peuvent être : nausées, vomissements, iléus, prurit ou retentissements cardiovasculaires, tels que bradycardie sinusale, hypotension artérielle, allongement de l'intervalle QT dans les intoxications à la méthadone.

• Diagnostic clinique et paraclinique

La survenue de la triade décrite ci-dessus, apparaissant de manière brutale chez un enfant jusque-là en bonne santé, doit attirer l'attention sur une possible étiologie toxique. L'interrogatoire des parents permettra de confirmer l'exposition. La détection d'opiacés dans les urines ne confirmera l'étiologie que pour la morphine et la codéine. Pour les autres substances un dosage spécifique sera nécessaire.

• Traitement : Il est à la fois symptomatique et antidotique.

Le traitement symptomatique repose sur une surveillance scopée en milieu hospitalier avec recours si nécessaire à l'oxygénothérapie, voire à l'assistance respiratoire. **Le traitement antidotique** repose sur l'administration sans délai de **naloxone** disponible sous forme intraveineuse (IV) ou plus récemment par voie intranasale (Nalscue®) dans le cadre d'une ATU.

La naloxone est un dérivé synthétique de l'oxymorphone qui se lie compétitivement aux récepteurs opioïdes avec une plus grande affinité pour les récepteurs mu que les agonistes opioïdes. Son délai d'action est court, ≤ 1 min lors d'une administration IV, ≤ 3 min pour une administration intranasale. La dose de naloxone à administrer dans le cas d'une intoxication grave aux opioïdes varie en fonction du poids et de l'âge de l'enfant :

- < 20kg : 0,1mg/kg IV
- ≥ 20 kg : 2,0 mg IV.

En l'absence d'efficacité, l'administration peut être renouvelée toutes les 1 à 2 minutes, jusqu'à 10 mg maximum.

La courte demi-vie de la naloxone par rapport aux opioïdes ingérés nécessite une surveillance prolongée jusqu'à ce que le risque de remorphinisation (avec une dépression respiratoire secondaire) soit exclu (des réadministrations IV ou la mise en place d'un pousse-seringue peuvent s'avérer nécessaires).

L'efficacité de la naloxone dans les intoxications impliquant des agonistes partiels peut être moindre nécessitant des doses plus élevées et/ ou des traitements prolongés. Par ailleurs l'efficacité de la naloxone dans la prise en charge des intoxications au tramadol et en

particulier dans la prévention de la survenue des convulsions reste controversée.

--+*

K.A. Nguyen , A. D'Amico , J.M. Saporio

3. Détournement d'usage des opiacés chez l'adolescent

Le détournement d'usage des médicaments opioïdes par des patients toxicomanes décrit de longue date, que ce soit à visée d'auto-substitution ou de recherche d'effet *heroin-like*. Deux médicaments antitussifs à prescription médicale facultative - dextrométhorphanes et codéine - se sont récemment distingués en faisant l'objet d'un détournement à des fins « récréative » ou de « défonce » par des adolescents, sans antécédent connu de toxicomanie.

Le dextrométhorphanes.

Si quelques cas d'abus - généralement le fait de patients polytoxicomanes - étaient déjà répertoriés sur la période 2003-2008, leur nombre s'est accru depuis, avec une moyenne d'âge en baisse. Le signal a notamment émergé des pharmacies d'officine, aux prises avec des demandes récurrentes et pour le moins surprenantes de médicaments - sirop comme comprimés - à base de dextrométhorphanes par des adolescents. Le mécanisme d'action quelque peu insolite de cet opioïde antitussif contribue probablement à cette situation. Agoniste des récepteurs opioïdes delta, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et antagoniste NMDA notamment, sa pharmacologie se rapproche de celle de la kétamine avec des effets hallucinogènes. Certains signes de surdosage (mydriase, nystagmus, ataxie, manifestations sympathomimétiques voire sérotoninergiques...) diffèrent également de ceux classiquement observés avec des agonistes opiacés μ . Devant cette tendance, une première mise en garde de l'ANSM à destination des officinaux comme des médecins généralistes a été émise dès 2012. L'augmentation des cas rapportés au réseau d'addictovigilance a conduit l'ANSM à étendre cette information notamment aux pédiatres et à la médecine scolaire en 2014. Entre temps, les spécialités contenant du dextrométhorphanes ont été radiées de la liste des médicaments « de Médication Officinale » et ne sont plus en accès libre.

Le Purple Drank.

Egalement désigné sous le nom de « Lean » ou « Syzzurp », ce cocktail consommé pour ses effets sédatifs, euphorisants et désinhibiteurs a émergé à la fin des années 1990 aux Etats Unis, où il constitue désormais un problème de santé publique. Des recettes et des conseils de consommation foisonnent sur les forums d'usagers de drogue ou de jeux vidéo, et certains rappeurs américains n'hésitent plus à en faire la promotion. Outre un soda ou un sirop - sensé donner sa couleur éponyme au cocktail - la composition typique comprend un opiacé (généralement un sirop antitussif à base de codéine) et un antihistaminique H1 (prométhazine). Plus rarement, le dextrométhorphanes remplace la codéine. Par ailleurs, et même si ces notifications sont restées exceptionnelles, la codéine peut être associée à du paracétamol, hépatotoxique en surdosage. S'agissant du motif de l'association codéine et prométhazine, deux hypothèses sont avancées : l'antihistaminique bloquerait les effets secondaires de la codéine, notamment le prurit en rapport avec l'histaminolibération qu'elle est susceptible d'induire, et/ou renforcerait ses propriétés sédatives.

En France, les premiers signalements relatifs au Purple Drank datent de 2013. On constate une nette augmentation depuis lors. Des achats suspects en pharmacie, des mésusages simples mais également compliqués d'intoxication avec hospitalisation ont été rapportés. Une consommation régulière de codéine expose en outre à un risque de tolérance pharmacologique et de dépendance. En raison du nombre croissant de signalements d'usage détourné et du fait de la relative facilité d'accès de ces médicaments, l'ANSM a diffusé en mars 2016 une mise en garde à l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics.

Dans les deux cas, la vigilance des professionnels de santé est de mise face à toute demande suspecte de médicaments contenant un opioïde ou un antihistaminique. Les pharmaciens d'officine sont particulièrement concernés, souvent en première ligne face à des demandes inhabituelles. Le cas échéant, un refus de délivrance et l'orientation vers le médecin traitant peuvent s'avérer nécessaires pour une prise en charge adaptée des patients.

V. Pizzoglio

Vous souhaitez un avis, une aide au diagnostic ou simplement signaler :

- Une intoxication ,CAP 04 72 11 69 11 ou centre.antipoison@chu-lyon.fr
- Un effet indésirable, CRPV 04 72 11 69 97 ou centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
- Un abus de substance psychoactive ,CEIP 04 72 11 69 92 ou ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr

Les vascularites cutanées médicamenteuses

L'incidence annuelle des vascularites cutanées (VC) prouvées histologiquement est comprise entre 40 et 60 cas/million d'habitant. Leur diagnostic est le plus souvent évoqué devant un purpura infiltré symétrique, plus ou moins nécrotique, touchant préférentiellement les zones déclives des membres inférieurs, et parfois les membres supérieurs, le tronc, le cou, la tête... L'atteinte cutanée peut aussi se présenter sous un aspect polymorphe. Des manifestations systémiques non spécifiques peuvent s'y associer, incluant altération de l'état général, fièvre, perte de poids, arthralgie, myalgie. Seul l'examen histologique d'une lésion cutanée permet la confirmation du diagnostic de VC. En son absence, le bilan biologique permet d'en affiner le diagnostic en éliminant un purpura lié à une autre cause (notamment un purpura thrombopénique). La biologie permet également de rechercher des localisations extra-cutanées (par exemple atteinte rénale), et elle est indispensable au diagnostic étiologique.

Environ la moitié des VC est considérée comme idiopathique. Lorsqu'une étiologie est identifiée, il s'agit d'une cause infectieuse dans 15 à 20% des cas, en particulier les infections à VHC et VHB, mais également les états septiques aigus (notamment infection à *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae*). Les connectivites, comme le lupus érythémateux disséminé, ou plus rarement la polyarthrite rhumatoïde, la dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la sclérodermie contribuent également pour 15 à 20% des cas. Enfin, une étiologie néoplasique (hémopathie maligne dans 2/3 des cas) est retrouvée chez environ 5% des patients.

Une cause médicamenteuse est évoquée dans 10 à 15% des VC, et de nombreux médicaments ou classes thérapeutiques ont été incriminés. Les signes cliniques et histologiques sont alors similaires à ceux observés dans les vascularites primitives ou secondaires à une autre pathologie. De plus, il est parfois difficile de distinguer la responsabilité des médicaments de celle des pathologies pour lesquelles ils ont été prescrits, notamment pour les antibiotiques. Enfin, les tests cutanés ou autres tests immunologiques *in vitro* sont sans intérêt dans les VC. Le diagnostic de VC médicamenteuse est donc un diagnostic d'exclusion, basé essentiellement sur la relation temporelle entre l'exposition à l'agent incriminé et la survenue de la maladie.

Un groupe de travail avait proposé en 1987 les critères chronologiques suivants : un délai de survenue de 7 à 21 jours était considéré comme très suggestif en cas de 1^{ère} exposition, et une régression, sans nouvelle poussée en moins de 3 semaines en l'absence de traitement symptomatique, était considérée suggestive. Il est à noter que ces critères ne s'appliquent pas aux vascularites à ANCA, dont les délais de survenue peuvent être plus longs.

Une analyse des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre janvier 2013 et juin 2014, réalisée par notre centre, a décrit les médicaments les plus fréquemment imputés dans la survenue de VC.

Parmi les 611 cas notifiés sur cette période, 129 observations de VC probables (53) ou confirmées par une biopsie (76) ont été retenues en raison d'une documentation clinique et biologique complète et d'une chronologie évocatrice. Les antibiotiques étaient les plus fréquemment impliqués (39,5% des médicaments imputés), en concordance avec les données de la littérature : il s'agissait le plus souvent d'une bêta-lactamine (31 cas) dont l'amoxicilline seule (8 cas) ou associée à l'acide clavulanique (10 cas), d'une fluoroquinolone (11 cas) et de la pristinaamycine (8 cas dont 2 avec une utilisation hors des indications de l'AMM). Les autres classes thérapeutiques incriminées étaient les antithrombotiques (18 cas) dont 8 cas impliquant les anticoagulants oraux directs (5 avec le rivaroxaban) et 6 impliquant les antivitamines K (4 avec la warfarine, 2 avec la fluindione), les AINS (12 cas), les vaccins (11 cas) en particulier le vaccin antigrippal (7 cas), les analgésiques et les antinéoplasiques (7 cas chacun).

Le diagnostic de VC médicamenteuse est complexe. En effet, il nécessite des données précises afin, d'une part, de confirmer le diagnostic de VC, avec au minimum une description clinique détaillée et une numération plaquettaire permettant d'exclure un purpura thrombopénique, et d'autre part des données chronologiques précises. Enfin, un bilan étiologique excluant les principales causes (infections et connectivites) est indispensable. La notification spontanée de tout cas de VC suspect d'être iatrogène est importante pour continuer à surveiller les médicaments à risque et identifier de nouvelles molécules potentiellement en cause.

N. Bernard, L. Malet

Les produits de coupe

La pratique consistant à couper une drogue avec diverses substances n'est pas récente. La nature des composés identifiés dans un échantillon de drogue est variable et on distingue classiquement les adultérants (pharmacologiquement actifs) des diluants (pharmacologiquement inertes et principalement représentés par des sucres ou des composés minéraux comme le talc ou des carbonates) ; dans les deux cas, leur ajout est volontaire et peut avoir lieu à différents stades de la chaîne de distribution. Outre ces deux catégories, le

produit final peut également contenir des impuretés ou des intermédiaires de synthèse ou encore divers agents infectieux. Leur présence est cette fois-ci involontaire, en lien avec le procédé de fabrication et/ou de stockage. L'identification des divers produits de coupe revêt un intérêt à visée sanitaire, avec parfois mise en évidence de tableaux cliniques atypiques voire carrément inattendus en regard de la drogue annoncée.

L'évolution de la teneur moyenne en **héroïne** des poudres saisies depuis plus de 20 ans est à la baisse et c'est désormais un produit de qualité médiocre qui domine le marché, titrant en moyenne à 15%. La circulation ponctuellement d'échantillons (très) fortement dosés est néanmoins possible. Depuis de nombreuses années, l'héroïne est principalement adultérée avec de la caféine et du paracétamol, identifiés dans la quasi-totalité des échantillons saisis et analysés par les services répressifs. Encore appelé « héroïne morte », cette association – parfois la seule identifiée dans certaines poudres prêtes à l'emploi pour couper l'héroïne – peut représenter plus de 80% de la masse du produit final. Ce mélange serait utilisé en raison de son amertume, rappelant celle de l'héroïne et permettant de leurrer l'usager. La caféine faciliterait également la vaporisation de l'héroïne lorsque cette dernière est chauffée avant inhalation, tandis que le paracétamol serait ajouté en raison de ses propriétés antalgiques. Au-delà de ce mélange classique, divers autres produits ont ponctuellement été identifiés, posant parfois problème en termes de santé publique et à l'origine d'alertes sanitaires. On peut ainsi mentionner l'identification en 2009 d'héroïne contenant des benzodiazépines ou plus récemment des dérivés de type fentanyl, puissants opioïdes majorant le risque d'overdose. Enfin, depuis 2009, plusieurs cas d'anthrax ont été répertoriés en Europe chez des patients injecteurs d'héroïne. Si la poudre est apparue comme la source la plus vraisemblable de bacille du Charbon, la façon dont elle a été contaminée n'est pas formellement élucidée. L'hypothèse qui prévaut est celle d'une contamination accidentelle de l'héroïne par des spores de *B. anthracis* au cours de sa dissimulation dans une peau d'animal infecté.

Avec la **cocaïne**, la nature des produits de coupe est moins figée. Les poudres saisies en France titrent généralement à moins de 50% en cocaïne, avec là encore possibilité ponctuelle d'échantillons beaucoup plus dosés. Les principaux adultérants identifiés sont historiquement la caféine et des anesthésiques locaux (lidocaïne notamment). Puis la phénacétine est apparue dans les années 90, avant que la décennie 2000 ne voie l'arrivée de l'hydroxyzine, du diltiazem et enfin du lévamisole. Ce dernier est désormais identifié dans une majorité des poudres saisies. Médicament antiparasitaire retiré du marché en raison d'effets indésirables hématologiques et cutanés, il est présent dans la cocaïne à une teneur moyenne de l'ordre de 10%. Plusieurs cas d'agranulocytose ou de vascularites avec manifestations cutanées (purpura nécrotique au niveau du visage ou des membres) ou rénales (glomérulonéphrites à croissants) ont été publiés ces dernières années chez des patients cocaïnomanes. La surconsommation de médicaments antalgiques à base de phénacétine fut à l'origine de néphropathies, aboutissant au retrait de marché de cet antalgique au début des années 80. À ce jour, nous n'avons pas identifié de cas rapporté d'atteinte rénale en lien avec la phénacétine chez des patients cocaïnomanes, possiblement en raison d'un seuil non atteint, que ce soit en termes de quantité comme de durée d'exposition.

En 2007, une alerte sanitaire a été diffusée en France, relative aux risques liés à la consommation **d'herbe de cannabis** coupée par des microbilles de verre. Des cas de pneumopathie avec identification de silice dans les macrophages du liquide broncho-alvéolaire ont été décrits, rattachés à de microscopiques particules de verre issues de l'éclatement des microbilles sous l'effet de la combustion du cannabis. D'autres atteintes, moins profondes avec ulcération des muqueuses oropharyngées, ont également été rapportées après consommation de cannabis coupé avec du sable. Dans les deux cas, l'explication la plus plausible est l'alourdissement de l'herbe à la recherche d'un gain accru à la revente. De plus, l'aspect brillant de l'herbe coupée par du verre pouvait faussement être interprété comme gage de teneur élevée en THC. Un cas de pneumoconiose après consommation en Allemagne de cannabis coupé au talc a par ailleurs été publié en 2012. Toujours en Allemagne, un cluster d'intoxication au plomb impliquant une trentaine de patients a été identifié en 2008 dans la région de Leipzig. La plombémie moyenne était supérieure à 1000 µg/L, avec un pic à plus de 4000 µg/L. L'analyse d'un échantillon d'herbe a effectivement révélé la présence de minuscules particules de plomb. Là encore, nous n'entrevoions pas d'autre explication que celle d'un alourdissement du produit final. Enfin, et même si cette pratique n'est décrite qu'en Amérique du Nord, l'adultération du cannabis par des anticoagulants oraux utilisés comme rodenticide (superwarfarins) mérite d'être mentionnée ici, en raison des complications hémorragiques décrites et de quelques questions récentes reçues au Centre Antipoison de Lyon à propos de « joint coupé à la mort aux rats ».

Nous terminerons cette revue avec **l'Ecstasy**. Une publication espagnole décrit l'analyse de plus de 6100 échantillons, 60% sous forme de poudre contre près de 40% sous forme de comprimé. Il en ressort que les comprimés sont plus souvent adultérés que les poudres. En effet, 56% des comprimés ne contiennent que de la MDMA contre 77% des poudres. A l'inverse, 30% des comprimés ne contiennent pas de MDMA mais une autre substance psychoactive, contre seulement 14% des poudres. La nature des adultérants identifiés varie entre comprimés et poudre. Si la caféine est retrouvée dans une proportion équivalente de comprimés et de poudres (près d'un tiers), les pipérazines (mCPP) sont plus souvent identifiées dans les comprimés (plus de 40%) que dans les poudres (4%). Corollaire de cette situation, le métoclopramide – généralement associé aux pipérazines – est identifié uniquement dans les comprimés. A l'inverse, les anesthésiques locaux (lidocaïne et procaine) sont présents uniquement dans les poudres, tout comme le dextrométhorphan. La présence de ce dernier s'expliquerait par des effets ressentis jugés proches de ceux de la MDMA. Une faible part des comprimés et des poudres contient d'autres stimulants, amphétaminiques ou cathinones de synthèse. La méthamphétamine notamment est identifiée dans 6% des poudres, tandis que la PMMA – amphétamine à marge de sécurité étroite – a justifié de nombreuses alertes sanitaires ces derniers mois en Europe.

Statines : le match UE / USA

Les recommandations US de 2013 ont pris position clairement pour une approche factuelle (evidence-based) limitant la place des raisonnements physiopathologiques et de l'épidémiologie pour se fonder essentiellement sur les résultats des essais cliniques et de leurs méta-analyses. Les conséquences peuvent être résumées ainsi :

- i) les doses de traitement hypocholestérolémiant standard se limitent à deux doses de statine : normale et forte ;
- ii) leur ajustement se fait à la baisse si la tolérance l'exige ;
- iii) les cibles de cholestérolémie à viser sous traitement sont abandonnées ;
- iv) la seule légitimité des dosages de cholestérolémie sous statine se limite à la détection d'inobservance.

Cette position marque un tournant remarquable, transposant dans la pratique des faits indiscutables : l'efficacité des statines obéit à un modèle multiplicatif : la réduction du risque attribuable aux statines est proportionnelle au risque initial ; elle ne dépend pas du bilan lipidique initial ; la réduction relative du risque est plus intense lorsque la dose de statine est forte ; pour une dose donnée, la réduction du risque attribuable à cette dose est indépendante du degré de baisse du cholestérol LDL.

Depuis près de vingt ans les recommandations de prévention cardiovasculaire suggèrent de fonder la décision de traitement sur le niveau du facteur de risque visé par le traitement, mais aussi du niveau de risque estimé selon un score de prédiction du risque cardiovasculaire. Les recommandations US ont fait couler beaucoup d'encre sur un autre aspect, totalement indépendant du précédent et sans aucun lien avec les essais cliniques. Elles ont promu un nouveau score de risque pour calculer le risque cardiovasculaire, et pris position en faveur d'un seuil de risque bas pour justifier

le traitement. Cette décision n'a pas de fondement scientifique, elle est purement politique.

Les recommandations européennes ont adopté une position diamétralement opposée au regard des cibles et des référentiels, en intégrant les informations épidémiologiques et physiopathologiques aux recommandations. Tout en reconnaissant leur caractère arbitraire, les cibles sont remises à l'honneur, avec le contrôle du LDL, des triglycérides... permettant de justifier des traitements par fibrates, acide nicotinique, ou autre ézétimibe, bientôt par anti-PCSK9 ainsi que les additions de traitement même non justifiées par des résultats d'essais cliniques ! Si beaucoup de ces derniers médicaments sont associés à une réduction du risque d'infarctus du myocarde, rappelons :

- qu'aucun essai clinique avec ces médicaments n'a montré une réduction de mortalité totale (contrairement à la première étude avec les statines, et les méta-analyses en prévention secondaire), ni une réduction d'accident vasculaire cérébral, contrairement aux statines (une étude en prévention secondaire, méta-analyses concordantes)

- que la plus grosse étude conduite avec un fibrate (clofibrate, Lipavlon®), par l'OMS dans les années 70, a montré une augmentation très significative de la mortalité totale (+31%, p=0,007).

Il ne vous reste plus qu'à choisir votre camp... En tant que promoteur convaincu de la médecine factuelle, et à l'exception du seuil de risque prôné, nous nous sentons beaucoup plus proche de la stratégie US que de la stratégie UE.

F. Gueyffier

DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
 DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021407
 DOI:10.1093/eurheartj/ehr158

Toute l'équipe de VIGItox vous souhaite de bonnes fêtes et vous remercie de votre fidélité.

Espérant vous compter parmi nos lecteurs pour les 25 années à venir...