COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat : Amandine COCHET (InVS)
CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS
DGS

Méthémoglobinémies recensées dans la base nationale des cas

Analyse des données des Centres antipoison et de toxicovigilance

(juillet 1999 – janvier 2008)

Rapport définitif

avril 2008

Rapporteur :

Jacques Manel, CAPTV de Nancy
tél : 03 83 85 21 92 ; mél : j.manel@chu-nancy.fr

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers. Les dossiers des centres d'Angers, de Lyon, de Marseille, de Nancy, de Paris, de Rennes et de Toulouse ont contribué à cette synthèse.

Validation

Le rapport a été validé par la cellule opérationnelle le 23/04/2008.

Diffusion

Le rapport est diffusé à l'Afssa, émetteur de la saisine et à l'ensemble des membres du Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) :
CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, MSA, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS et DGS.

Il sera disponible sur le site des centres antipoison et de toxicovigilance : http://www.centres-antipoison.net/ sous réserve de l'accord du CCTV (réunion du 23/05/2008)

Sommaire

1. Objet 5
2. Méthode 5
3. Résultats 5
3.1. Généralités 5
3.2. Circonstances de l'exposition 5
3.3. Age des victmes 6
3.4. Type d'exposition 7
3.5. Classes d'agents 7
4. Discussion 14
5. Conclusion 14
Annexe. Saisine Afssa 15

Résumé

Parmi les dossiers de cas disponibles dans la base nationale des cas (BNCI) au 4 février 2008 (période juillet 1999 – janvier 2008), 371 mentionnent la présence d'une méthémoglobinémie. Dans 357 cas, l'imputabilité aux agents d'exposition mentionnés a été considérée comme non nulle.
L'exposition est accidentelle dans 159 cas (44 %) et concerne dans 50 cas des enfants de 5 ans et moins.
Dans 290 dossiers (81,2 %), des préparations sont mentionnées ; dans 33,8 % des cas, l'usage de poppers (nitrites de propyle ou de butyle) est évoquée ; dans 31,0 %, il s'agit de médicaments.
Des substances sont mentionnées dans les autres dossiers. L'analyse de l'ensemble des dossiers par type de composant retrouve des dérivés nitrés (44,0 %), du chlorate de sodium (12,9 %), des engrais divers (contenant notamment urée, sulfate d'ammoniaque, ammonitrate, nitrate de chaux…) (6,4 %), des dérivés de l'aniline (5,6 %).
Relativement à la saisine de l'Afssa, seuls deux cas mentionnent directement la présence de nitrates et aucun ne mentionne l'eau comme cause de la méthémoglobinémie constatée.

1. Objet

Le Comité de coordination de la toxicovigilance a été saisi d'une demande de l'Afssa relative au recensement des cas de méthémoglobinémies enregistrés dans le système d'information des centres antipoison et de toxicovigilance (Sicap) et à leurs étiologies, particulièrement celles éventuellement reliées à des nitrates (lettre de saisine en annexe).

2. Méthode

Le cas est défini par la présence de signes cliniques ou biologiques de méthémoglobinémies chez une victime, et deux critères principaux ont été retenus :

- présence dans la description du tableau clinique du symptôme « méthémoglobinémie », ou
- présence d'un dosage de méthémoglobine qualifié de « pathologique ».

La sélection des cas porte sur les dossiers d'exposition présents dans la base nationale des cas du Sicap au 4 février 2008. Les dossiers se rapportent à la période juillet 1999 à janvier 2008. Les caractéristiques de contexte de l'intoxication (circonstances accidentelles, volontaires…), de nature des agents supposés (classe d'usage, substances...), du niveau d'imputabilité (nul, non nul) et l'âge de la victime ont été relevés. Dans le cas d'agents multiples mentionnés pour un cas, seul l'agent reconnu oxydant (susceptible de pouvoir engendrer une méthémoglobinémie) a été retenu. Si aucun agent n'était connu comme « méthémoglobinisant », l'agent présent induisant la plus grande exposition a été retenu.
L'absence de doublon de cas a été vérifiée.

3. Résultats

3.1. Généralités

Parmi les 1 058 783 dossiers enregistrés durant la période d'étude, 371 dossiers concernant 371 victimes présentant des signes cliniques ou biologiques de méthémoglobinémie ont été sélectionnés (0,035 % des dossiers).
14 cas d'imputabilité « nulle » ont été retirés (3,8 %) ; les résultats suivants portent sur l'ensemble des 357 dossiers restants.

3.2. Circonstances de l'exposition

Les circonstances de l'exposition figurent dans le tableau 1, distinguées en « accidentelles » et « volontaires ». Dans 13 dossiers, les circonstances d'exposition n'ont pu être déterminées.

Tableau 1. Circonstances d'exposition

Circonstances		Total	%
Exposition accidentelle	Circonstance accidentelle "classique"	101	64.3%
	Erreur thérapeutique	24	15.3%
	Accident thérapeutique	11	7.0%
	Accident professionnel	10	6.4%
	Accident de jardinage	1	0.6%
	Accident de transport autre	1	0.6%
	Accident de transport de matière dangereuse	1	0.6%
	Alimentaire	1	0.6%
	Bricolage / Ménage	1	0.6%
	Circonstance accidentelle autre	4	2.5%
	Circonstance accidentelle indéterminée	2	1.3%
Total expositions accidentelles		*157*	*44.0%*
Exposition volontaire	Conduite suicidaire	89	47.6%
	Toxicomanie	48	25.7%
	Criminel / Acte de malveillance	4	2.1%
	Avortement	1	0.5%
	Exposition volontaire autre	44	23.5%
	Exposition volontaire indéterminée	1	0.5%
Total expositions volontaires		*187*	*52.4%*
Circonstances indéterminées		*13*	*3.6%*
Total		*357*	*100.0%*

3.3. Age des victmes

L'âge des victimes est connu dans 261 cas. La distribution est rapportée par circonstances figure 1 et tableau 2. Un histogramme de la distribution des âges est proposé pour les victimes de cause accidentelle (figure 2).

Figure 1. Distribution de l'âge des victimes selon les principales circonstances (boxplot).

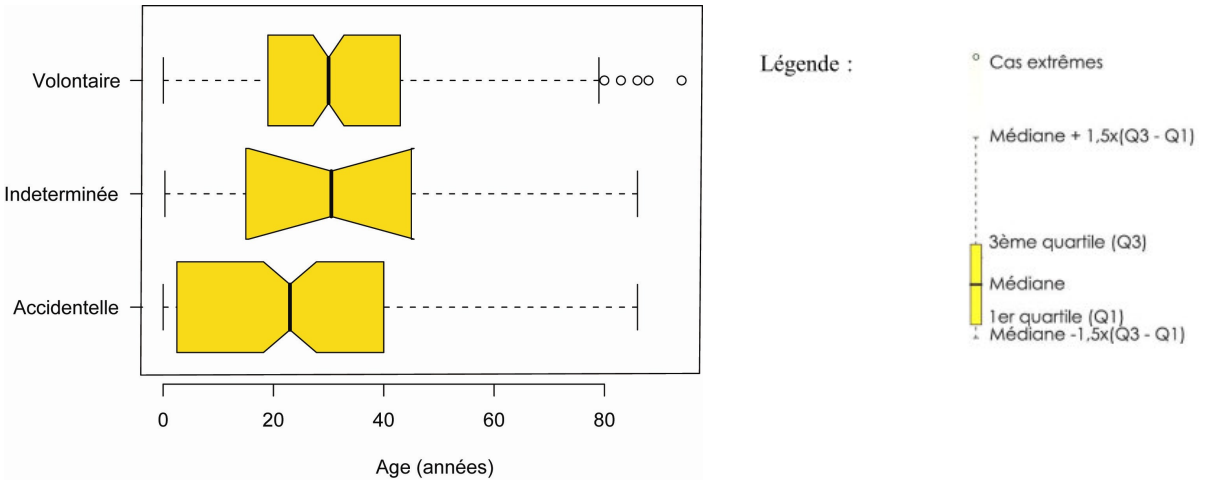
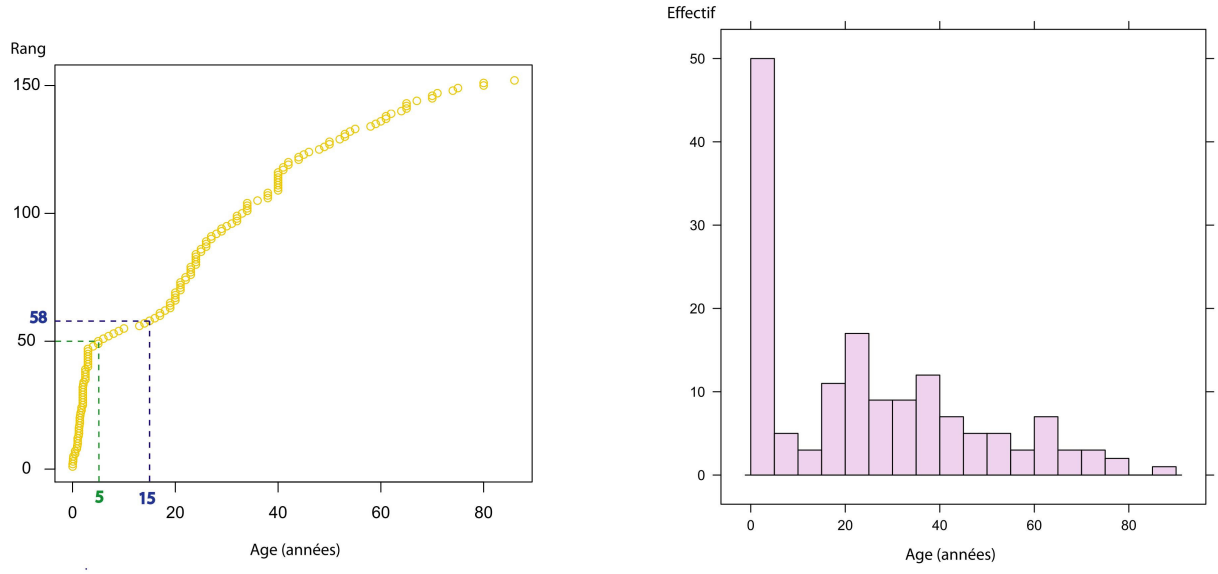


Tableau 2. Distribution de l'âge des victimes
selon les principales circonstances.

		Age (années)					
Classe circonstances	Effectif	Minimum	1er quartile	Médiane	Moyenne	3eme quartile	Maximum
Volontaires	190	5 mois	19.0	30.0	31.7	43.0	94.0
Indéterminées	12	4 mois	15.8	30.5	30.9	42.3	86.0
Accidentelles	159	2 mois	2.5	23.0	25.6	40.0	86.0

La distribution des âges des victimes d'intoxication accidentelle est reproduite en figure 2. 50 cas (31,4 %) concernent des enfants de 5 ans et moins, 58 cas des enfants de 15 ans et moins.

Figure 2. Distribution de l'âge des victimes d'exposition accidentelle



3.4. Type d'exposition

Dans 94,6% des cas, une exposition aiguë est concernée. Elle est subaiguë dans 1,9 %, chronique dans 1,3 % et aiguë sur fond chronique dans 2,2 % des cas.

3.5. Classes d'agents

La préparation ou la classe de préparations principales sont spécifiées dans 290 dossiers (81,2 %). Leur répartition selon le premier niveau de la hiérarchie principale (usage) figure dans le tableau 3.

Tableau 3. Répartition des agents par classes d'usage.

Classes d'agent (préparations spécifiées)	Effectif	%
>> DOPANT (HORS STUPEFIANT ET MEDICAMENT) (poppers)	98	33.8%
>> SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	90	31.0%
>> PRODUIT PHYTOSANITAIRE	42	14.5%
>> PRODUIT A USAGE PROFESSIONNEL	30	10.3%
>> MATERIEL SCOLAIRE ET DE BUREAU	11	3.8%
>> PRODUIT DOMESTIQUE / MENAGER	10	3.4%
>> PRODUIT SPORTS / LOISIRS	5	1.7%
>> PRODUIT COSMETIQUE / HYGIENE CORPORELLE	4	1.4%
Total	*290*	*100.0%*

Une approche plus détaillée par classe distale d'agent dans la hiérarchie principale figure dans le tableau 4 (cf. infra).

Tableau 4. Répartition détaillée des agents dans les 290 dossiers renseignés pour la classe de préparation.

Premier niveau (Hiérarchie principale - Usage)	Classes de niveau distal	Total	%
>> DOPANT HORS STUPEFIANT ET MEDICAMENT	*>> APHRODISIAQUES*	*98*	*33.8%*
>> MATERIEL SCOLAIRE ET DE BUREAU	>> ENCRE LIQUIDE (ENCRE DE CHINE, CARTOUCHE)	10	90.9%
	>> MATERIEL SCOLAIRE ET DE BUREAU (sans précision)	1	9.1%
Total >> MATERIEL SCOLAIRE ET DE BUREAU		*11*	*3.8%*
>> PRODUIT A USAGE PROFESSIONNEL	>> DESINFECTANT / PRODUIT DE STERILISATION PROFESSIONNEL (SAUF MATERIEL MEDICAL)	6	20.0%
	>> DESINFECTANT FUMIGANT POUR LOCAUX	3	10.0%
	>> PEINTURE / VERNIS / EMAIL / LASURE ET ASSOCIES	3	10.0%
	>> PRODUITS INDUSTRIELS (sans précision)	3	10.0%
	>> SOLVANT	3	10.0%
	>> ADDITIF NON ALIMENTAIRE (lubrifiants)	2	6.7%
	>> COLORANT ET PIGMENT ORGANIQUE	2	6.7%
	>> BAIN D'ARRET PHOTOGRAPHIQUE	1	3.3%
	>> CARBURANT PETROLIER	1	3.3%
	>> DESINFECTANT / STERILISATION MATERIEL MEDICAL	1	3.3%
	>> NETTOYANT / DESINFECTANT MATERIEL ANIMALIER (dont traite et élevage)	1	3.3%
	>> PEINTURE	1	3.3%
	>> PRODUIT A USAGE PROFESSIONNEL	1	3.3%
	>> PRODUIT OFFSET	1	3.3%
	>> REVELATEUR PHOTOGRAPHIQUE	1	3.3%
Total >> PRODUIT A USAGE PROFESSIONNEL		*30*	*10.3%*
>> PRODUIT COSMETIQUE / HYGIENE CORPORELLE	>> ESSENCE/ EXTRAIT DE PLANTE (COSMÉTIQUE)	1	25.0%
	>> SOIN / VERNIS ONGLES	1	25.0%
	>> PRODUIT COSMETIQUE / HYGIENE CORPORELLE (sans précision)	2	50.0%
Total >> PRODUIT COSMETIQUE / HYGIENE CORPORELLE		*4*	*1.4%*

Tableau 4. Répartition détaillée des agents dans les 290 dossiers renseignés pour la classe de préparation (suite).

Premier niveau (Hiérarchie principale - Usage)	Classes de niveau distal	Total	%
>> PRODUIT DOMESTIQUE / MENAGER	>> DECAPANT MENAGER SOL /MUR / SURFACE	1	10.0%
	>> DESINFECTANT DE TYPE CATIONIQUE	1	10.0%
	>> DESODORISANT D'ATMOSPHERE AVEC COMBUSTION	1	10.0%
	>> DETACHANT TEXTILE MULTIUSAGE OU POLYVALENT	1	10.0%
	>> JAVEL / EAU DE JAVEL	1	10.0%
	>> POLISH	1	10.0%
	>> SOURCE D'ALLUMAGE / COMBUSTIBLE DOMESTIQUE	1	10.0%
	>> TEINTURE TEXTILE MENAGER	1	10.0%
	>> TRAITEMENT CUIR ET PEAU MENAGER	1	10.0%
	>> TRAITEMENT MENAGER DES TEXTILES	1	10.0%
Total >> PRODUIT DOMESTIQUE / MENAGER		*10*	*3.4%*
>> PRODUIT PHYTOSANITAIRE	>> ENGRAIS / FERTILISANT / AMELIORATION DES SOLS	21	50.0%
	>> HERBICIDE	10	23.8%
	>> ACARICIDE ANTIMITE	3	7.1%
	>> INSECTICIDE (volants et multi-usage)	2	4.8%
	>> REPULSIF DE SURFACE CONTRE LES MAMMIFERES SAUVAGES	1	2.4%
	>> PRODUIT PHYTOSANITAIRE (sans précision)	6	14.3%
Total >> PRODUIT PHYTOSANITAIRE		*42*	*14.5%*
>> PRODUIT SPORTS / LOISIRS	>> PYROTECHNIE / AMORCE / PETARD / POUDRE ARME A FEU	3	60.0%
	>> AJUSTEUR DE PH PISCINE	1	20.0%
	>> JOUET / GADGET (cierge magique)	1	20.0%
Total >> PRODUIT SPORTS / LOISIRS		*5*	*1.7%*

Tableau 4. Répartition détaillée des agents dans les 290 dossiers renseignés pour la classe de préparation (suite).

Premier niveau (Hiérarchie principale - Usage)	Classes de niveau distal	Total	%
>> SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	>> DERIVES NITRES ATC C01DA	23	25.6%
(médicaments humains)	>> ANTISEPTIQUES EXTERNES	15	16.7%
	>> MEDICAMENTS DES TROUBLES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX ATC A03	11	12.2%
	>> DAPSONE - ATC J04BA02	7	7.8%
	>> ANTIPRURIGINEUX INCLUANT ANTIHISTAMINIQUES, ANESTHESIQUES,ETC ... ATC D04	6	6.7%
	>> ASSOCIATIONS (AMIDES) - ATC N01BB20	2	2.2%
	>> AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX - ATC N07XX	2	2.2%
	>> ACIDE SALICYLIQUE ET DERIVES ATC N02BA	1	1.1%
	>> ALCALOIDES DE L'OPIUM ET DERIVES ATC R05DA	1	1.1%
	>> AMIODARONE - ATC C01BD01	1	1.1%
	>> ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOTHERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE ATC D06	1	1.1%
	>> ANTIINFECTIEUX SULFAMIDES	1	1.1%
	>> ANTIINFLAMMATOIRES INTESTINAUX ATC A07E	1	1.1%
	>> AUTRES ANTIBACTERIENS ATC J01XX	1	1.1%
	>> AUTRES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE ATC R07A	1	1.1%
	>> AUTRES VASODILATATEURS EN CARDIOLOGIE ATC C01DX	1	1.1%
	>> CORTICOIDES POUR TRAITEMENT ORAL LOCAL ATC A01AC	1	1.1%
	>> DIAZEPINES, OXAZEPINES ET THIAZEPINES ATC N05AH	1	1.1%
	>> FLUTAMIDE - ATC L02BB01	1	1.1%
	>> HYPNOTIQUES ET SEDATIFS EN ASSOCIATION, BARBITURIQUES EXCLUS ATC N05CX	1	1.1%
	>> INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE ATC C01CE	1	1.1%
	>> MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE ATC A02	1	1.1%
	>> PREPARATIONS ANTIACNEIQUES A USAGE TOPIQUE ATC D10A	1	1.1%
	>> TOPIQUE POUR DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES ATC M02	1	1.1%
	>> ZOPICLONE - ATC N05CF01	1	1.1%
(médicaments vétérinaires)	V> ANTIPARASITAIRE EXTERNE A USAGE VETERINAIRE AU CONTACT DE LA PEAU	4	4.4%
	V> ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS A USAGE VETERINAIRE	1	1.1%
	V> ANTINAUSEEUX A USAGE VETERINAIRE	1	1.1%
Total >> SPECIALITE PHARMACEUTIQUE		*90*	*31.0%*
Total des cas spécifiant une préparation		290	100.0%

Les 67 autres dossiers (18,2 %) font référence à des substances chimiques. Elles figurent dans le tableau 5.

Tableau 5. Répartition des agents dans les 67 dossiers non renseignés pour la classe de préparation

Substance	Effectif	%
CHLORATE DE SODIUM	30	44.8%
ANILINE et dérivés	6	9.0%
NITRATE D'ARGENT	5	7.5%
NITRITE D'AMYLE, MELANGE D'ISOMÈRES	5	7.5%
CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM	3	4.5%
1,4-DICHLOROBENZENE	1	1.5%
ACIDE NITRIQUE	1	1.5%
ACIDE PICRIQUE	1	1.5%
AMITRAZE	1	1.5%
CHLORATE DE POTASSIUM	1	1.5%
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	1	1.5%
DAPSONE	1	1.5%
DIOXYDE D'AZOTE	1	1.5%
DITHIOCYANATE DE METHYLENE	1	1.5%
DIURON	1	1.5%
ESSENCE DE MIRBANE	1	1.5%
HUILE DE CADE	1	1.5%
NITRATE D'AMMONIUM	1	1.5%
NITRATE DE SODIUM	1	1.5%
NITRITE D'ISOBUTYLE	1	1.5%
O-TOLUIDINE	1	1.5%
PENTACHLOROPHENOL	1	1.5%
TRIFLUORURE D'AZOTE	1	1.5%
Total	*67*	*100.0%*

La répartition de l'ensemble des dossiers par classe chimique de leurs composants principaux (composants à propriétés susceptibles d'être directement ou indirectement en cause dans la méthémoglobinémie constatée) figure dans le tableau 6.

Tableau 6. Substances potentiellement responsables de la méthémoglobinémie observée.

Substances	Effectif	%
Dérivés nitrés (poppers, nitrites, nitrates, nitrobenzène,…)	157	44.0%
Chlorate de sodium	46	12.9%
Engrais	23	6.4%
Aniline et dérivés	20	5.6%
Métoclopramide	13	3.6%
Anesthésiques locaux (amino-amide)	12	3.4%
Crésol	12	3.4%
Chlorhexidine	10	2.8%
Oxydants autres (hypochlorite, *o*-toluidine,…)	11	3.1%
Sulfones	8	2.2%
Phénols	7	2.0%
Urées substituées	5	1.4%
Trichlorocarbanilide	4	1.1%
Sulfamides	3	0.8%
Carbendazine (*)	1	0.3%
Mesalazine (acide 5-aminosalicylique) (*)	1	0.3%
Amitraze (*)	4	1.1%
Absence de substance directement ou indirectement oxydante déterminable	20	5.6%
Total	*357*	*100.0%*

(*) hypothèse non formellement établie

Les agents des 20 dossiers pour lesquels aucune substance directement ou indirectement oxydante n'a pu être déterminée à partir de la référence de l'agent en cause, soit du fait de précision insuffisante sur l'agent causal, soit de l'absence de données dans la littérature, figurent dans le tableau 7.

Tableau 7. Agents sans détermination d'action oxydante spécifiés dans 20 dossiers.

Agent	Effectif	Eléments de formulation	
COLORANT / PIGMENT	2		
CORVASAL	1	Molsidomine	
CYTOTEC	1	Misoprostol	
DISSOLVANT POUR VERNIS A ONGLES	1		
ENCENS	1		
EURAX	3	Crotamiton	(*N*-ethylcrotono-*o*-toluidine)
IMOVANE	1	Zopiclone	
NOCTRAN 10	1		
PEINTURE	2		
RICHARD COLORANT UNIVERSEL	1		
RILUTEK COMPRIMES	2	Riluzole	(6-(trifluoromethoxy)benzothiazol-2-amine)
RIPOLIN PEINTURE	1		
SOLVANT	1		
TUXIUM	1	Dextrométorphane	
ZYPREXA	1	Olanzapine	
Total des dossiers	*20*		

4. Discussion

La constatation d'une méthémoglobinémie clinique ou biologique conduit à formuler des hypothèses d'exposition à des xénobiotiques oxydants ou indirectement oxydants (après métabolisme). Parmi les cas recensés par les centres antipoison et de toxicovigilance, la présence d'un agent méthémoglobinisant classique est, de fait, fréquemment retrouvée.

Dans deux dossiers seulement, une hypothèse « nitrate » est soulevée en dehors de l'exposition à des produits phytosanitaires (engrais,…) sans que l'hypothèse d'une contamination de l'eau ne soit mentionnée.

Plusieurs agents qui ne sont pas classiquement incriminés en cas de méthémoglobinémie, évoqués dans plusieurs cas chacuns, ont été recensés : amitraze (*N,N-bis(2,4-Xylyliminométhyl)méthylamine* - 4 cas), crotamiton (*N-ethylcrotono-o-toluidine* - 3 cas), riluzole (*6-(trifluoromethoxy)benzothiazol-2-amine* - 2 cas). Une surveillance prospective des cas notifiés serait probablement utile.

5. Conclusion

Les cas de méthémoglobinémie recensés par les centres antipoison et de toxicovigilance ne concernent pas une exposition particulière à une eau riche en dérivés nitrés. Le contexte d'intervention des centres antipoison et de toxicovigilance plutôt consultés pour des intoxications aiguës quand un agent causal est évoqué, ne permet sans doute pas de recenser les éventuels cas liés à une contamination hydrique. Une enquête prospective incluant les cas de méthémoglobinémie observés dans notamment des services de pédiatrie pourrait compléter ces données.

Annexe. Saisine Afssa

AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

DIRECTION DE L'ÉVALUATION
DES RISQUES NUTRITIONNELS
ET SANITAIRES

Pôle d'appui scientifique
à l'évaluation des risques

Monsieur Robert GARNIER
Président du Comité
de Coordination de Toxicovigilance.
Secrétariat du Département Santé-Environnement
Institut de Veille Sanitaire
12 rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex

Maisons-Alfort, le 14 JAN. 2008

Objet : Causes identifiées de méthémoglobinémies en France

L'Afssa a été saisie en avril 2003 (Saisine n°2003-SA-0164) par le Ministère chargé de la santé, pour évaluer les risques liés aux situations de non conformité de la qualité des eaux destinés à la consommation humaine. La gestion des situations de non conformité aux limites de qualité est en effet prévue par le code de la santé publique. Pour répondre à cette saisine des fiches de références sont élaborées pour chaque substance concernée envisageant les risques liés à des surexpositions.

Parmi ces fiches, celles concernant les « nitrates et nitrites » est en cours de rédaction. Dans le cadre de cette réflexion, l'Afssa souhaiterait pouvoir disposer, à partir des données des CAP-TV, d'une estimation du nombre de cas de méthémoglobinémie survenant en France chaque année avec l'étiologie de ces méthémoglobinémies afin de pouvoir recenser d'éventuels cas liés à une exposition aux nitrates.

Comme convenu avec la cellule opérationnelle de toxicovigilance, nous vous remercions de bien vouloir nous transmettre ces informations avant la fin du mois de janvier 2008.

Dr Marie-Christine FAVROT
Directrice de l'Evaluation des Risques
Nutritionnels et Sanitaires

7-31 AVENUE DU GÉNÉRAL LECLERC
94701 MAISONS-ALFORT CEDEX
TÉLÉPHONE : + 33 (0)1 49 77 13 50
TÉLÉCOPIE : + 33 (0)1 49 77 38 92
www.afssa.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE