

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 89 MAI - JUIN 2000

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772



LES PHYTOPLANCTONS TOXIQUES SUR LES CÔTES BRETONNES

La production de coquillages, par la pêche et surtout par la conchyliculture, est la première activité économique du domaine des pêches et cultures marines françaises.

La conchyliculture occupe en France 20 000 hectares du domaine public maritime en zone littorale.

Les risques sanitaires dus à la consommation de coquillages, ayant pour origine la production ou le ramassage «sauvage», se rapportent le plus souvent à des pathologies bactériennes (salmonelle, colibacille, staphylocoque) ou virales (notamment les virus des hépatites).

A côté de celles-ci, les effets néfastes sur la santé humaine des toxines sécrétées par le phytoplancton prennent une place croissante dans l'étiologie des intoxications alimentaires causées par les coquillages. La Bretagne a été sensibilisée aux problèmes des algues toxiques en baie de Douarnenez en 1980, où il y eut une mortalité massive de moules ; mais c'est surtout en 1983 que, devant 4000 cas environ de gastro-entérites rapportés à la consommation de coquillages contaminés par le phytoplancton, l'on prit conscience de l'ampleur du phénomène.

Plusieurs types de syndromes liés à la consommation de coquillages ont été décrits ; mais en France, jusqu'à présent, n'ont été décelés que deux types d'empoisonnement liés à la consommation : le P.S.P. ou *Paralytic Shellfish Poisoning*, qui a une faible incidence mais est d'évolution grave et le D.S.P. ou *Diarrhetic Shellfish Poisoning*, bénin. Ces syndromes sont liés à la contamination de mollusques bivalves : essentiellement les moules mais aussi les coquillages fousseurs (coques, palourdes, praires) par des espèces phytoplanctoniques particulières. L'efflorescence (*bloom*) phytoplanctonique est un phénomène naturel qui se produit lorsque les conditions du milieu deviennent favorables. Un rayonnement solaire suffisant permet une floraison printanière de diatomées et de quelques dinoflagellés.

Le recyclage des éléments nutritifs, très appauvris après ce premier bloom phytoplanctonique printanier, rend possible l'apparition de floraison secondaire (en été et en automne).

L'augmentation des apports terrigènes d'azote (et de phosphore) alors que l'apport en silicium par lessivage naturel des sols ne change pas, provoque une baisse des rapports silicium/azote et silicium/phosphore. Ceci induit une situation de dystrophie favorable au phytoplancton non siliceux (flagellés par rapport aux diatomées, car seules celles-ci possèdent une coquille et ont besoin de silice). Or, certains dinoflagellés présentent une certaine toxicité à la fois sur les organismes marins ou humains.

Les espèces incriminées en France et en Bretagne sont principalement *Dinophysis* (avec essentiellement les espèces *sacculus*, *acuminata*, *norvegica*) produisant une toxine diarrhéique (D.S.P.), *Alexandrium minutum* qui émet une toxine paralysante, et *Gymnodinium*.

D.S.P. : Diarrhetic Shellfish Poisoning

L'intoxication est donc transmise par les mollusques bivalves et les coquillages fousseurs. Les toxines ne sont pas altérées par la cuisson ; elles se concentrent principalement dans l'hépatopancréas du coquillage et appartiennent à 3 familles de molécules : les dino-physistoxines (structurellement proches de l'acide okadaïque), les pectenotoxines, les yessotoxines.

La consommation des coquillages contaminés entraîne habituellement dans les 4 à 12 heures, une gastro-entérite : nausées et vomissements (35 à 80 % des cas), diarrhées qui restent le signe cardinal de cette intoxication (92 à 100 % des cas), douleurs intestinales rapportées dans 50 % des cas. Des frissons peuvent être observés dans 10 % des intoxications.

Les troubles peuvent persister 3 à 4 jours en l'absence de traitement.

Le traitement de cette intoxication reste purement symptomatique.

P.S.P - Paralytic Shellfish Poisoning

Les dinoflagellés responsables de la toxicité appartiennent aux genres *Alexandrium*, *Gymnodinium* et *Pyrodinium*. La transmission de la contamination se fait à partir de mollusques bivalves, huîtres, moules, palourdes, praires, pétoncles, coquilles St Jacques et certains mollusques gastéropodes comme le buccin, le bulot...

La concentration des toxines est maximale dans l'appareil digestif. 18 toxines dérivées des bases puriques sont responsables des intoxications.

La saxitoxine (STX) est la première molécule isolée et identifiée.

Ces toxines non protéiques sont parmi les plus puissantes que l'on connaisse et les composés les plus toxiques sont la néosaxitoxine et la gonyautoxine. La toxine se fixe à la face extérieure de la membrane cellulaire sur un récepteur proche de l'entrée du canal sodium et entraîne le blocage de l'entrée de celui-ci.

Les manifestations cliniques débutent en général dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion et peuvent être regroupées en trois stades :

- **stade bénin** : fourmillements et engourdissements des lèvres, s'étendant au visage et au cou ; paresthésies au niveau des doigts, des orteils ; céphalées, vertiges, nausées.

- **stade sévère** : extension des paresthésies aux bras et aux jambes, incohérence de la parole, rigidité et incoordination des membres, faiblesse musculaire, asthénie intense, accélération du pouls.

- **stade extrême** paralysies musculaires, difficultés respiratoires.

Il existe une variabilité de l'atteinte : l'enfant est plus touché que l'adulte, la femme que l'homme et, pour un même âge et un même sexe, la variabilité individuelle est importante.

Parmi les examens complémentaires, l'électromyogramme a un intérêt : le tracé évoque une neuropathie de démyélinisation avec diminution des vitesses de conduction motrice et sensitive, augmentation de latences distales motrices et sensibles, diminution modérée de l'amplitude des potentiels moteurs et sensitifs.

Il n'y a pas de traitement spécifique.

L'augmentation de fréquence du développement d'espèces phytoplanctoniques toxiques sur nos côtes, la perte économique qui s'en suit (liée à la destruction du cheptel ou à la mévente), l'impact sanitaire ont conduit à mettre en place des systèmes de surveillance qui s'appuient sur l'analyse des toxines dans les fruits de mer. Ce réseau de surveillance phytoplanctonique est dénommé REPHY et est assuré par l'IFREMER.

Sa mission est triple

- **environnementale** : collecte systématique des données sur l'évolution des populations planctoniques et des phénomènes associés ;

- **protection des cheptels** par détection et suivi des espèces néfastes pour les animaux marins ;

- **protection de la santé publique** par détection et suivi de l'évolution des espèces toxiques pour l'homme après concentration par les coquillages, ce qui impose de travailler en temps réel et nécessite des actions opérationnelles structurées.

Ces missions sont réalisées par onze laboratoires régionaux avec deux types de réseaux, un réseau de **suivi** et un réseau **d'alerte**.

Le réseau de suivi compte 37 points répartis sur le territoire : il tient compte des cheptels en élevage et des zones favorables à l'apparition de dinoflagellés. Les prélèvements sont bimensuels, de septembre à avril, et hebdomadaires de mai à août.

Le système d'alerte est déclenché le plus souvent à partir du réseau de suivi, c'est-à-dire avant l'apparition du phénomène et consiste en une augmentation de la fréquence et du nombre de points de prélèvements.

Les cellules algales toxiques dans les eaux sont dénombrées et des tests de toxicité sur souris sont réalisés avec des extraits de coquillages prélevés dans la zone concernée. Les tests de toxicité sont des méthodes biologiques : après extraction adaptée des toxines, elles sont injectées en intra-péritonéale à des souris de 20 g ; le temps entre la fin de l'injection et la mort de la souris est mesuré et exprimé en unités souris US.

Lorsque des anomalies sont détectées, une mise en alerte des services concernés (affaires maritimes, services vétérinaires, services sanitaires professionnels) est réalisée. En fonction des résultats, des mesures d'interdiction de consommation et de commercialisation peuvent être rapidement prises.

Le Centre Antipoison de Rennes est régulièrement informé des secteurs sains et touchés.

Docteur Alain BAERT, Centre Antipoison Rennes.

BIBLIOGRAPHIE

P Ayres. Mussel poisoning in Britain with special reference to paralytic shellfish poisoning. *Environ Health* 1975 ; 83 : 261-265

C Bellin, B Beliaeff, B Raffin, N Rabia, F Ibanez. Phytoplankton time-series data of the French phytoplankton monitoring network : toxic and dominant species. *Harmful Marine Algal Blooms*, 1996: 771-776

JY Breurec, A Baert, JP Curtes. Le phytoplancton toxique : aspects cliniques et réseaux de surveillance. *J Pharm Clin* 1996 ; 15 : 268-272

J Eastaugh J, S Shepherd . Infections and toxic syndromes from fish and shellfish consumption. *Arch Intern Med* 1989; 149 : 1735-1740

P Morand, X Briand. Excessive growth of macroalgae : a symptom of environmental disturbance. *Botanica Marina* 1996 ; 39 : 491-516

Y Sakamoto, R Lockey, J Krzanowski J. Shellfish and fish poisoning related to toxic dinoflagellates. *South Med J* 1987 ; 80 : 866-870.

Coquillages et Santé publique. Du risque à la Prévention. Rennes, ENSP, 1992.

Suite aux remarques joviales de plusieurs confrères à propos de l'article "Poisson 2000 frétille jusqu'en juillet ? Humour et inquiétude ...", paru dans le N° 88 Mars-Avril 2000, la rédaction souhaite préciser qu'il ne s'agissait pas d'un poisson d'avril. D'ailleurs, une équipe italienne vient de faire récemment état de ses recherches de polluants thérapeutiques dans des réseaux de distribution d'eau et des rivières de Lombardie. Fibrates, β -bloquants, diazépam, antibiotiques sont les substances les plus souvent retrouvées. Les effets à long terme d'exposition à des doses journalières potentielles de l'ordre du ng ne sont pas connus. (Zuccato et al. *Lancet* 20 may 2000 ; 355 : 1789-90).

VIRAMUNE® (NEVIRAPINE) : ATTEINTES CUTANÉES ET HÉPATIQUES GRAVES

La névirapine (VIRAMUNE®, Laboratoires Boehringer Ingelheim) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH. Sa toxicité cutanée et hépatique a été mise en évidence dès le début de son utilisation. Malgré les mises en garde successives, des cas d'atteintes cutanées et hépatiques graves, parfois d'évolution fatale, continuent à être observés chez des patients traités par Viramune®.

L'analyse des dernières données de Pharmacovigilance doit faire porter l'attention du corps médical sur différents points :

- **Période critique** pour la survenue des atteintes cutanées et/ou hépatiques : *les 2 premiers mois de traitement par la névirapine*
- **Facteurs de risque** favorisant la survenue d'atteintes cutanées graves :
 - *Non-respect de la posologie recommandée*
 - *Délai important entre la survenue d'une atteinte cutanée et la consultation.*
- **Signes ou symptômes évocateurs d'une manifestation d'hypersensibilité** accompagnant le plus souvent les atteintes hépatiques graves.

C'est pourquoi les laboratoires Boehringer Ingelheim, en accord avec l'AFSSAPS, ont émis les recommandations ci-contre :

- **La posologie initiale recommandée doit être strictement respectée : pendant les 14 premiers jours,**
 - *1 comprimé à 200 mg/jour chez l'adulte ;*
 - *4 mg/kg, 1 fois/jour pour les jeunes patients (2 mois à 16 ans)*

Une dose d'entretien de 400 mg/j pourra suivre cette période d'induction.

- **Une surveillance étroite de la tolérance cutanée et hépatique est nécessaire, surtout pendant les 2 premiers mois :**
 - La survenue d'une **éruption cutanée** bénigne et modérée (*érythème, éruption cutanée diffuse érythémateuse maculeuse ou maculo-papuleuse, prurit isolé, urticaire*) conduira à un suivi rapproché afin d'arrêter Viramune® en cas d'aggravation des symptômes. La posologie de Viramune® ne sera pas augmentée tant que persistera toute éruption cutanée survenue au cours des 14 premiers jours de traitement. En cas d'arrêt de Viramune® pendant plus de 7 jours, le traitement peut être réinstauré à la posologie initiale de 200 mg/j, sauf en cas d'urticaire où le traitement ne devra pas être reconduit.
 - La **surveillance de la fonction hépatique** doit être réalisée :
 - tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement,
 - puis au 3^{ème} mois
 - puis tous les 3 à 6 mois.
 - Un bilan hépatique sera réalisé immédiatement en cas de survenue de **signes d'hypersensibilité ou d'atteinte hépatique.**

Attitudes à adopter devant l'apparition de signes cliniques ou symptômes évocateurs d'une intolérance au Viramune®

ATTEINTE CUTANÉE GRAVE (1)	HYPERSENSIBILITÉ (2)	ATTEINTE HÉPATIQUE (3)	ASAT Ou ALAT	RECOMMANDATIONS
+	+ / -	+ / -	Inconnu	ARRET IMMEDIAT et DEFINITIF de Viramune®
-	+	+ / -	> 2N	
-	+	+ / -	Inconnu	Un bilan de la fonction hépatique doit être réalisé
-	-	-	> 5N	- ARRET IMMEDIAT de Viramune® - Après normalisation du bilan hépatique, une réadministration de Viramune® peut être envisagée au cas par cas selon le schéma posologique initial (200 mg/jour pendant 14 jours, puis passage à 400 mg/jour sous contrôle médical). - ARRET DEFINITIF de Viramune® si réapparition des anomalies
-	-	-	> 2N	Viramune® peut être poursuivi à condition que le patient soit étroitement surveillé

(1) Atteinte cutanée grave :

- importante éruption érythémateuse ou maculo-papuleuse, desquamation suintante, angio-œdème, réactions type maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
- éruption cutanée associée à des symptômes ou signes généraux (fièvre > 39°C, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, malaise, myalgies, arthralgies, granulocytopenie, eosinophilie, insuffisance rénale, élévation significative des transaminases hépatiques)

(2) Manifestations d'hypersensibilité : fièvre, atteinte cutanée, arthralgies, myalgies, lymphadénopathie, eosinophilie, granulocytopenie, atteinte hépatique ou rénale.

(3) Signes cliniques d'atteinte hépatique : asthénie, anorexie, nausées, vomissements, ictère.

Les prescripteurs et les pharmaciens doivent s'assurer à l'initiation de Viramune® que les patients sont informés de la nécessité de contacter IMMEDIATEMENT leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'une hépatite, associée ou non à des symptômes évocateurs d'une manifestation d'hypersensibilité.

Bibliographie :

- Lettre aux prescripteurs du 27 Avril 2000, Laboratoires Boehringer Ingelheim
- Recommandations en cas d'éruption cutanée chez un patient sous Viramune®, Laboratoires Boehringer Ingelheim - établies par un groupe d'experts internationaux dont le Pr Roujeau (Dermatologue - Hôpital Henri Mondor, Créteil).

RISQUES D'INTERACTIONS LIES A L'UTILISATION DU MILLEPERTUIS

• Le millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint Jean ou St John's wort) est une plante utilisée dans le traitement de certains troubles de l'humeur (anxiété, dépression, excitation nerveuse) à une posologie moyenne quotidienne de 2 à 4 g de plante séchée (1). Parmi les substances actives du Millepertuis, l'hypericine et l'hyperphorine, confèrent, *in vitro*, à la plante un effet inhibiteur de la monoamine oxydase et un effet inhibiteur de la capture synaptique de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine (2). *In vivo*, les propriétés du millepertuis sont moins certaines, d'autant plus que la teneur en hypericine et en hyperphorine dans les extraits de millepertuis commercialisés n'est pas standardisée.

• Une méta-analyse a été réalisée en 1996 sur 23 essais cliniques randomisés (15 essais contre placebo et huit essais contre divers antidépresseurs), incluant au total 1757 patients atteints de dépression légère à modérée (3). Elle conclut à une efficacité du millepertuis, significativement supérieure au placebo et comparable aux antidépresseurs testés. L'effet apparaît généralement après 4 semaines de traitement. L'incidence des effets secondaires connus semble faible (troubles gastro-intestinaux modérés, confusion, fatigue, photosensibilité). Le millepertuis suscite un intérêt certain pour ses propriétés antidépressives. Il apparaît d'ailleurs depuis peu dans les recommandations des traitements pharmacologiques antidépressifs de l' "American College of Physician-American Society of Internal Medicine" pour cette indication (4). Cependant, la plupart des essais cliniques étudiés a été menée sur de petits effectifs de patients et avec des durées de traitement relativement courtes (6 semaines). Malgré une étude plus récente (5) qui semble soutenir l'intérêt du millepertuis dans le traitement à court terme des dépressions légères, il apparaît nécessaire de mener d'autres essais cliniques afin de démontrer objectivement l'effet du millepertuis dans cette indication.

• Cependant, plusieurs articles scientifiques récents ont rapporté des cas d'interactions médicamenteuses entre le millepertuis et des médicaments à marge thérapeutique étroite, notamment la digoxine, la théophylline, les antivitamines K (6), la ciclosporine (7) mais également avec des contraceptifs oraux et l'indinavir (8).

Ces interactions conduisent à la diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique de ces médicaments. Ces interactions sont probablement liées à une induction enzymatique du cytochrome P450 (CYP3A4) et dans le cas de la digoxine, à une induction de la glycoprotéine P. A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis (suppression de son effet inducteur enzymatique) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, augmentation potentiellement dangereuse pour les molécules à marge thérapeutique étroite.

• Par ailleurs, des patients âgés traités par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine ont présenté un **syndrome sérotoninergique** (nausées, douleurs abdominales, vertiges, céphalées, anxiété, agitation, confusion), 2 à 4 jours après la prise de millepertuis. La symptomatologie a régressé après arrêt du millepertuis.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses rapportées avec le Millepertuis (2).

Molécules	Nature de l'effet observé
Paroxétine	Léthargie, incohérence
Trazodone, Nefazodone, Sertraline, Théophylline, Ciclosporine	Syndrôme sérotoninergique
Digoxine	↘ Conc. plasmatiques pic et vallée ↘ Concentrations efficaces
Phenprocoumone (AVK)	↘ concentrations efficaces
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol, desogestrel)	Métrorragies

Par précaution, L'AFSSAPS a extrapolé des recommandations concernant les associations suivantes :

INTERACTIONS	RECOMMANDATIONS
Antirétroviraux/millepertuis	A PROSCRIRE - Risque de baisse d'efficacité du traitement antirétroviral
Antidépresseurs/millepertuis	A PROSCRIRE - Risque de survenue d'effets indésirables
Contraceptifs oraux/millepertuis	A EVITER - Risque de diminution de l'effet contraceptif

Plus généralement, il paraît raisonnable d'éviter l'association du millepertuis à tout traitement médicamenteux en cours. Chez un patient associant du millepertuis à un traitement médical, la prise de millepertuis ne doit pas être interrompue brutalement sans avis médical

Actuellement, seule la teinture mère de millepertuis qui bénéficie d'une AMM, ainsi que certaines préparations homéopathiques, sont disponibles en officine. Tous les dérivés du millepertuis sans AMM ont été retirés de la vente. Cependant le millepertuis reste accessible sur Internet ou par correspondance. Il est donc important pour les personnels de santé d'interroger leurs patients sur la prise éventuelle de millepertuis (automédication, compléments alimentaires, ...), de les informer du risque d'interactions médicamenteuses et de notifier les cas portés à leur connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance.

Références :

1. De Smet et al. P. B.M.J. 1996 ; 313 : 241.
2. Fugh-Bernan A. The Lancet 2000 ; 355 : 134-8.
3. Linde K. et al. B.M.J. 1996 ; 313 : 253-8.
4. Philipp M.K.R. et al. B.M.J. 1999 ; 319 : 1538-61.
5. Larkin M. The Lancet 2000 ; 355 : 1619.
6. Yue QY et al. The Lancet 2000 ; 355 : 576-7.
7. Ruschitzka F et al. The Lancet 2000 ; 355 : 548-9.
8. Piscitelli SC et al. The Lancet 2000 ; 355 : 547-8.

Elisabeth Polard
Pharmacien, C.R.P.V. Rennes

Laurence Augereau
Pharmacien attachée C.R.I.M.