

VigilAnses

LE BULLETIN DES VIGILANCES
n°17 - Juin 2022

VIGILANCE DES TOXINES NATURELLES

- Intoxications à l'histamine : veillez à conserver vos poissons au frais !2
- Ostreopsis : un nouvel envahisseur des plages basques ?6

VIGILANCE DES PRODUITS CHIMIQUES

- Inhalation de substances volatiles : une pratique en baisse mais qui reste dangereuse 9
- Cigarettes électroniques : peu d'intoxications graves mais la vigilance reste de mise..... 13

PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

- Pilules contraceptives pour chattes et chiennes : des médicaments dont l'usage doit être encadré par un vétérinaire.....18

NUTRIVIGILANCE

- Curcuma ou curcumine dans les compléments alimentaires : des cas d'effets indésirables hépatiques21



Intoxications à l'histamine : veillez à conserver vos poissons au frais !

Les intoxications à l'histamine liées à la consommation de poisson sont fréquentes et peuvent être évitées en respectant la chaîne du froid, à toutes les étapes, depuis la pêche et la préparation des poissons par les professionnels jusqu'à la conservation au domicile des consommateurs. L'étude des intoxications enregistrées par les Centres antipoison montrent que les cas sont principalement survenus suite à la consommation de poissons achetés dans le commerce et dans une moindre mesure de poisson consommé au restaurant. Dans tous les cas on peut suspecter un problème de conservation. L'Anses rappelle les règles d'hygiène alimentaire à respecter pour prévenir ces intoxications qui peuvent être graves.

Les intoxications à l'histamine représentent l'une des principales causes d'intoxications alimentaires liées à la consommation de poisson.

Pourquoi peut-on s'intoxiquer à l'histamine en mangeant du poisson ?

L'histamine est naturellement synthétisée chez l'Homme et les animaux. Elle est présente dans tous les poissons à des taux normalement faibles. Sa formation résulte de la dégradation de l'histidine (acide aminé) sous l'action de bactéries présentes sur la peau ou dans les viscères des poissons ainsi que dans son environnement marin, et qui se multiplient à température ambiante. L'histamine n'est dégradée ni par la cuisson, ni par la congélation.

Le risque d'une concentration élevée en histamine dépend d'une part du risque de contamination bactérienne lors de la capture et de la préparation du poisson qui vient d'être pêché (éviscération, filetage...), et d'autre part du risque de prolifération des bactéries dans la chair du poisson à toutes les étapes de sa conservation, avant, pendant ou après sa commercialisation.

Certaines espèces de poissons sont plus riches que d'autres en histidine, ce qui peut favoriser une production plus importante d'histamine. Il s'agit essentiellement des scombridés, comme les thons, maquereaux, thazards et bonites (d'où le nom de scombrotisme fréquemment donné à cette intoxication), ou encore d'autres espèces comme la sardine, le hareng, l'anchois, la carangue, l'espardon ou le coryphène.

1. Règlement (CE) n°2073/2005 modifié définissant les critères de sécurité relatif à l'histamine pour différents produits de la pêche selon leur mode de fabrication.



Des contrôles pour prévenir les intoxications

Les producteurs et les distributeurs ont défini et mettent en œuvre des guides de bonnes pratiques d'hygiène (GBPH) et sont par ailleurs soumis chaque année à de nombreux contrôles d'hygiène et du respect de la chaîne du froid réalisés par les services de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL). Les produits de la pêche qui présentent des taux d'histamine supérieurs au seuil réglementaire¹ ne sont pas commercialisés ou sont retirés du marché s'ils y étaient présents.

La DGAL a demandé à l'Anses un avis sur la stratégie d'échantillonnage des poissons devant faire l'objet de contrôles et de dosages.

Dans ce contexte, l'Anses et les Centres antipoison ont analysé les intoxications à l'histamine après consommation de poisson signalées aux Centres antipoison, en détaillant plus particulièrement l'espèce de poisson consommée, son mode d'obtention, de conservation et de préparation.

Des intoxications alimentaires autant individuelles que collectives

Tous les dossiers d'intoxication alimentaire symptomatique par des poissons enregistrés par les Centres antipoison de 2012 à 2021 ont été relus par un expert toxicologue des Centres antipoison pour sélectionner ceux compatibles avec une intoxication à l'histamine, au vu des symptômes et de l'espèce de poissons consommée.

Les cas étaient individuels (une seule personne symptomatique) ou collectifs (au moins deux personnes symptomatiques ayant partagé le même repas de poisson).

Au total, 543 patients qui avaient partagé 173 repas de poisson à l'origine d'une intoxication à l'histamine survenue en France (Métropole ou Outre-mer) ont été recensés. L'intoxication était individuelle pour 53 % des repas (91 repas) et collective pour 47 % (82 repas), regroupant pour ces dernières de deux à 24 convives par repas. Dans un cas exceptionnel, un repas a entraîné l'intoxication de 200 convives.

Les intoxications touchaient plus fréquemment des adultes (57 % des personnes contaminées) que des enfants (43 %).

Deux intoxications collectives étaient survenues dans des cantines scolaires, touchant 200 enfants de trois à cinq ans dans le premier cas (cas mentionné ci-dessus) et six enfants de huit à dix ans dans le second cas. En excluant cette toxi-infection alimentaire collective de 200 cas, la proportion d'enfants tombe à 10 %.

Le nombre moyen de repas de poisson à l'origine des intoxications sur la période étudiée était de 17 par an. Le nombre annuel de repas observé variait cependant de six en 2019 à 45 en 2021, sans cause identifiée pour expliquer cette évolution (figure 1).

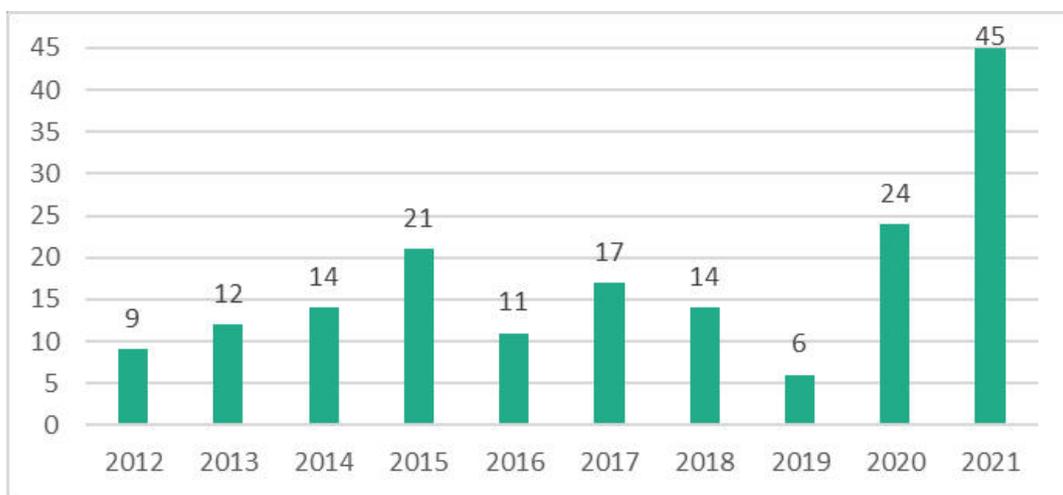


Figure 1 : Répartition annuelle des repas de poisson à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021 (N=173). Source : SICAP.

Ces intoxications étaient observables tout au long de l'année, avec une saisonnalité marquée pour les mois les plus chauds. Elles étaient plus fréquentes de juillet à octobre (36 % des repas), puis d'avril à juin (29 % des repas), les températures plus élevées à ces périodes favorisant l'histamino-formation en cas de rupture de la chaîne du froid.

Les intoxications étaient observées dans toutes les régions, et plus particulièrement en Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Nouvelle-Aquitaine qui regroupaient plus de la moitié (55 %) des repas de poisson à l'origine d'une intoxication à l'histamine (ces trois régions représentant 34 % de la population française).

Des symptômes ressemblant à une allergie... sans en être une

L'histamine est connue pour son rôle physiologique important dans les phénomènes inflammatoires et allergiques. Bien qu'il s'agisse d'une intoxication à l'histamine et non d'une réaction allergique (les patients pourront manger à nouveau du thon

bien conservé sans être malades), le tableau clinique mime en tous points une allergie. Les 543 patients de l'étude ont rapporté les signes suivants : urticaire (79 % des patients), rougeur transitoire de la peau (71 %), maux de tête (50 %), démangeaisons (37 %), tachycardie (33 %), nausées (20 %), vomissements (9 %). Les premiers symptômes décrits étaient apparus en moyenne 35 minutes après le repas. Quatre patients ont présenté une chute brutale de la pression artérielle, marqueur de gravité clinique. Au total, 25 patients ont été hospitalisés (4,6 %), dont deux en soins intensifs. Tous les patients ont guéri.

Des intoxications dues aux scombridés (famille du thon), mais pas exclusivement

Si, comme attendu, les intoxications étaient en large majorité dues à la consommation de thon (85 % des repas) ou d'autres scombridés (maquereaux, 7 %, autres 3 %), d'autres poissons étaient impliqués, comme les sardines, qui représentaient 3 % des repas incriminés.

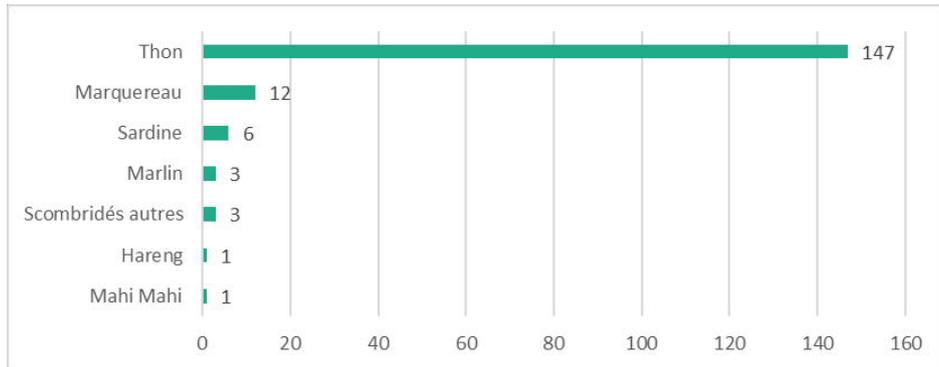


Figure 2 : Répartition des espèces de poissons à l'origine des intoxications à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021 (N=173). Source : SICAP.

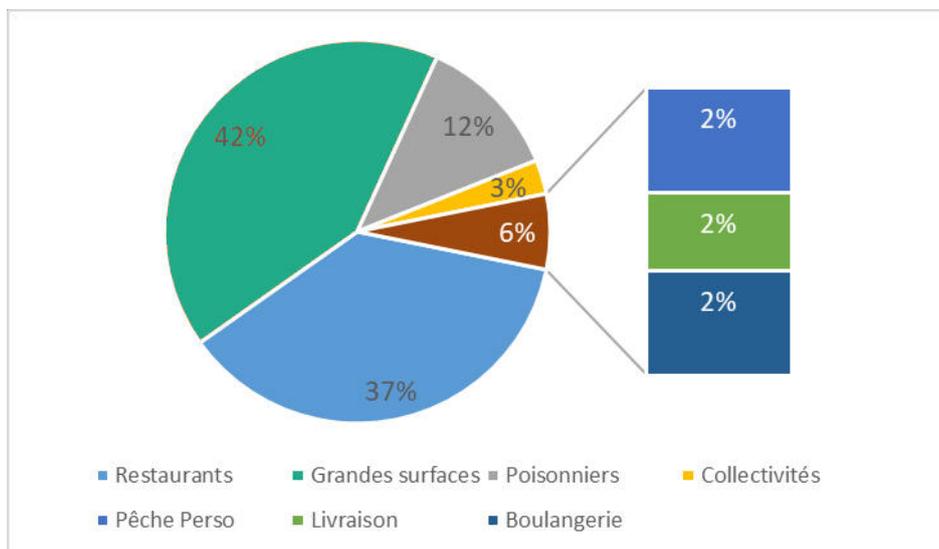


Figure 3 : Provenance des repas de poisson à l'origine des intoxications individuelles ou collectives à l'histamine enregistrées par les Centres antipoison du 01/01/2012 au 31/12/2021 (N=173). Source : SICAP.

Des poissons majoritairement consommés à domicile

Parmi les 173 repas à l'origine d'une intoxication à l'histamine, les poissons avaient été le plus souvent achetés chez un commerçant : en grande surface (42 %) ou chez un poissonnier (12 %) (figure 3). Plusieurs dossiers indiquaient que le consommateur n'avait pas respecté la chaîne du froid pour conserver le poisson (tranches de thon laissées au soleil sur la plage arrière de la voiture...). Un poisson consommé dans un restaurant représentait 37 % des repas à l'origine d'une intoxication.

Des poissons le plus souvent achetés frais, préparés de façon variée

Les poissons avaient été achetés ou consommés frais pour

deux tiers d'entre eux (65 %), dont 53 % consommés au restaurant et 41 % après achat en grande surface ou chez le poissonnier. Une intoxication est cependant possible avec tout type de conservation, y compris avec des conserves de poisson, ces dernières représentant d'ailleurs 10 % des repas incriminés. Les poissons avaient été achetés sous vide pour 13 % d'entre eux, ou congelés pour les 12 % restants.

Les poissons avaient été consommés grillés pour plus de la moitié d'entre eux (55 %) confirmant que l'histamine n'est pas détruite par la cuisson. Si les poissons consommés crus (en sushi ou tartare) représentaient 15 % des repas, tous les modes de préparation étaient observés : en sauce/au four, frit, à la vapeur, en salade ou en sandwich.

Bien que le nombre de cas soit probablement sous-estimé, les personnes privilégiant l'appel à un médecin pour une consultation physique plutôt que l'appel à un Centre antipoison lors d'une réaction d'allure allergique, cette étude montre que les intoxications à l'histamine suite à la consommation de poissons ne sont pas rares, alors qu'elles peuvent être le plus souvent évitées, et donne l'occasion de rappeler aux consommateurs les risques d'intoxications graves en l'absence de respect des règles d'hygiène.

Pour éviter toute prolifération bactérienne qui favoriserait la formation d'histamine dans un poisson acheté dans le commerce ou pêché, il est essentiel de respecter la « chaîne du froid » avant sa consommation, et pour cela de :

- Mettre rapidement le poisson au réfrigérateur ou le congeler ;
- Ne pas laisser le poisson à température ambiante, ni exposé au soleil ;
- En cas de congélation, décongeler le poisson rapidement et le consommer aussitôt ;
- Ne jamais recongeler un poisson qui a été décongelé.

Ni la cuisson, ni la mise en conserve, ni la congélation ne détruisent l'histamine formée.

**Sandra SINNO-TELLIER (Anses)
et Luc DE HARO (Centre antipoison de Marseille)**

En cas d'urgence vitale (gonflement du visage ou de la gorge, difficulté à respirer, perte de connaissance...) appeler **sans délai le 15 ou le 112, ou le 114 pour les sourds et malentendants.**

En cas d'intoxication appeler un Centre antipoison ou consulter un médecin.

Conserver des restes du repas de poisson pour permettre l'analyse et la recherche de contamination par l'histamine ou des micro-organismes si nécessaire.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER :

Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Histamine. Anses. Saisine n°2016-SA-0270. Mise à jour : Mars 2021
<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0270Fi.pdf>

[Anses - CES BIORISK « avis sur la représentativité de l'échantillonnage pour la recherche d'histamine dans les poissons » \(saisine 2021-SA-2021\)](#)

Ostreopsis : un nouvel envahisseur des plages basques ?

Au cours de l'été 2021, un phénomène nouveau et inattendu est survenu sur les plages du Pays basque : un tableau clinique évoquant un syndrome grippal, touchant des familles entières mais aussi des professionnels de la plage (maîtres-nageurs, serveurs des restaurants de plage...). Des prélèvements d'eau réalisés par l'Ifremer ont montré une forte concentration d'une microalgue non visible à l'œil nu appelée *Ostreopsis*. Aucun cas grave n'a été observé sur les 674 cas rapportés au CAP de Bordeaux. Ce phénomène qui pourrait se reproduire est à surveiller pour mieux protéger les populations et les professionnels.

Le changement climatique et les activités humaines, sont à l'origine de modifications du milieu marin. C'est dans ce contexte que de nouvelles intoxications apparaissent. Ainsi en 2010, des physalies (cnidaires tropicaux), profitant entre autres de modifications des courants marins, ont envahi la côte Aquitaine [1]. Elles ont été responsables de signes cutanés étendus et de signes généraux neuromusculaires graves chez des baigneurs. De même, des cas de ciguatera (intoxication par la consommation de poissons contaminés, voir le n° 16 de Vigil'Anses) sont maintenant décrits en Méditerranée, liés à l'apparition de l'algue toxique *Gambierdiscus spp.* dans la région, en relation avec l'ouverture du canal de Suez [2]. Les causes de l'émergence de ces intoxications sont mal connues et probablement multifactorielles.

Au cours de l'été 2021, un phénomène nouveau et inattendu est survenu sur les plages du Pays basque. De nombreuses personnes ont signalé au Centre antipoison et à l'Agence Régionale de Santé (ARS), un tableau clinique évoquant un syndrome grippal, touchant des familles entières mais aussi les professionnels de la plage (maîtres-nageurs, serveurs des restaurants de plage...). Certaines personnes s'étaient baignées mais d'autres étaient restées sur la plage ou en front de mer sans contact avec l'eau. Un tel phénomène s'était déjà produit en 2013 sur la côte méditerranéenne française et était dû à une microalgue toxique, *Ostreopsis ovata* [3].

Si l'espèce *Ostreopsis siamensis* a été observée et décrite la première fois en 1901, dans le golfe de Thaïlande (Siam), onze autres espèces ont ensuite été décrites dans le monde : *O. marina*, *O. labens*, *O. heptagona*, *O. monotis*, *O. ovata*.

Ces microalgues, invisibles à l'œil nu, se développent sur des macroalgues et sur le fond marin. Elles peuvent également contaminer les poissons et les coquillages par bioaccumulation.



Crédit Photo : M. N. De Casamajor - Ifremer Arcachon

Certaines conditions comme le vent, l'agitation de la mer, la température de l'eau, l'intensité lumineuse, la salinité et les courants de marée peuvent favoriser un accroissement très important d'*Ostreopsis spp.*, formant alors des efflorescences (ou blooms en anglais). Elles sont responsables de l'apparition d'une mousse de couleur marron à la surface de l'eau pouvant lui donner un goût métallique, et sont signe de souffrance des organismes marins (forte mortalité des gastéropodes brouteurs tels que les patelles).

La particularité d'*Ostreopsis spp.* est d'émettre des toxines dans l'eau de mer et en particulier au niveau des efflorescences. Elles s'aérosolisent ensuite dans les embruns [4]. On peut donc être intoxiqué par voie respiratoire sans avoir mis le pied dans l'eau, par voie cutanée lors de la baignade, mais aussi par ingestion lorsque l'on consomme des produits contaminés.

Ces microalgues produisent des toxines proches de la palytoxine, responsables de :

- Signes neurologiques : sensation de fourmillement, de brûlure et maux de tête,
- Signes ORL et respiratoires : nez qui coule, toux, gêne respiratoire,
- Signes cutanés ressemblant à de l'urticaire,
- Signes cardiaques : tachycardie, hypertension artérielle,
- Signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée,
- Signes généraux : fièvre, douleurs musculaires et articulaires.

Le 5 août 2021, le Centre antipoison territorial a reçu un appel pour un syndrome grippal brutal apparu lors d'une baignade, évoquant une intoxication par *Ostreopsis spp.* L'enquête a montré que les premières intoxications avaient eu lieu courant juillet.

Les prélèvements réalisés ont permis d'identifier rapidement *Ostreopsis siamensis*.

Par la suite, le Centre antipoison a colligé tous les cas parvenus pendant l'été 2021 à la connaissance soit du Centre antipoison, soit de l'ARS. Un total de 830 signalements a été reçu et enregistré. Toute la côte Basque était concernée. Ont été

exclus les doublons entre le Centre antipoison et l'ARS, les cas ne présentant pas de symptômes et ceux pour lesquels les signes ne pouvaient pas être attribués à *Ostreopsis spp.* Ont été retenus pour analyse les 674 dossiers présentés dans la suite de l'article. La date d'exposition était documentée pour 611 patients, celle du début des symptômes pour 499.

La courbe temporelle (figure 1) montre que le pic épidémique était aux alentours du 8 août. La dernière date d'exposition était fin septembre. Pour des raisons de lisibilité la courbe épidémique est présentée du 1^{er} au 20 août 2021. Il y avait eu très peu de cas en juillet.

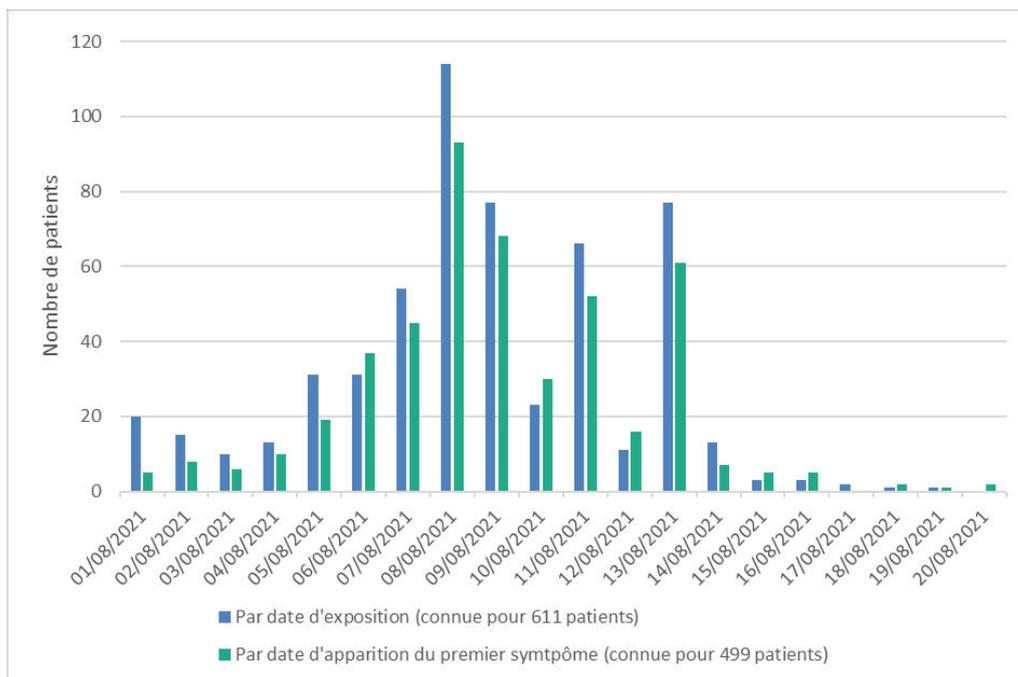


Figure 1 : Nombre de cas en fonction de la date d'exposition et/ou de la date d'apparition des premiers symptômes du 01/08/21-20/08/21 (soit 453 sur les 611 sur la période totale de l'étude). Source : SICAP.

Le *sex ratio* était de 1,2, indiquant une prédominance d'homme ; la médiane des âges était de 28 ans [âge minimum six mois et âge maximum 85 ans].

Les personnes s'étaient intoxiquées lors d'une baignade dans 72 % des cas. Seuls 2 % des patients n'avaient été exposés que par la voie respiratoire *via* les embruns. Dans tous les autres cas, la peau avait été en contact avec de l'eau contaminée.

Les signes cliniques observés et listés ci-dessous coïncident avec ceux décrits dans la littérature pour la palytoxine (une personne pouvant présenter plusieurs signes, le total des pourcentages dépasse 100 %) : douleur oropharyngée (67 %), rhinite (66 %), toux (64 %), gêne respiratoire (32 %), fièvre

supérieure à 38°C (26 %), maux de tête (11 %), signes cutanés (9 %), signes neuromusculaires (< 5 %).

Le délai d'apparition des signes était court, dans un délai de six heures dans près des trois quarts des cas.

Vu le contexte pandémique de l'été 2021 et la ressemblance des symptômes avec ceux de la Covid-19, 149 patients ont réalisé le test Covid-19 comme préconisé par le Centre antipoison. Tous étaient négatifs sauf 1 qui a donc été exclu de l'étude.

Les patients ont tous guéri en deux (exposition aigue) à sept jours (exposition subaiguë). Il n'y a eu aucun décès ni même de cas de gravité forte.

Les patients qui ont développé des formes plus sévères étaient ceux ayant des antécédents médicaux ORL, pulmonaires (asthme, bronchite chronique...), allergiques, cardiovasculaires (hypertension, arythmie, accident vasculaire cérébral...) ou un diabète.

Les personnes intoxiquées ont parfois consulté leurs médecins ou sont allées aux urgences. Si certaines de ces consultations ont été signalées aux Centres antipoison et sont comptabilisées dans le cadre de cette enquête (108 patients (16 %) ont vu un médecin généraliste, 28 patients (4 %) SOS médecins et 14 patients (2 %) un urgentiste hospitalier), bon nombre ne l'ont pas été. Aussi les chiffres présentés sous-estiment le nombre réel de personnes concernées.

Cet épisode souligne qu'en cas de contamination de l'eau de mer par *Ostreopsis spp.*, une attention particulière doit être portée aux professionnels de la plage (personnel des écoles de surf, maîtres-nageurs, personnel des restaurants de plage) ainsi qu'aux riverains sur le front de mer car leur exposition est répétée voire chronique.

Il s'agit de la première épidémie toxique de cette ampleur en France en lien avec *Ostreopsis spp.* et la première sur la côte Atlantique. L'analyse au fil de l'eau des signalements, en

termes de localisation et de gravité, a permis de cibler l'information du public et la réalisation de prélèvements réguliers d'eau sur site. Ces analyses ont été coordonnées par l'Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la mer (Ifremer) et ont permis de suivre l'évolution géographique et temporelle de l'épisode.

Une stratégie de prévention coordonnée et impliquant l'ensemble des acteurs au niveau territorial, régional et national est en cours de mise en place pour les années à venir. Elle devrait s'appuyer sur la détection précoce d'*Ostreopsis spp.* par des prélèvements itératifs sur plusieurs plages afin de diffuser des mesures de prudence en cas d'efflorescence, notamment de recommander aux personnes fragiles de rester à distance pendant cette période.

Enfin, l'Anses, qui a déjà publié des travaux sur cette thématique, a été saisie pour évaluer les risques pour la santé humaine des efflorescences d'*Ostreopsis spp.* sur la côte Basque et établir des recommandations spécifiques.

Camille PARADIS et Magali LABADIE
(Centre antipoison de Bordeaux)

Références bibliographiques

- [1]. Labadie M, Aldabe B, Ong N, Joncquiert-Latarjet A, Groult V, Poulard A, et al. Portuguese man-of-war (*Physalia physalis*) envenomation on the Aquitaine Coast of France: an emerging health risk. *Clin Toxicol (Phila)*. août 2012;50(7):567-70.
- [2]. Raikhlin-Eisenkraft B, Finkelstein Y, Spanier E. Ciguatera-like poisoning in the Mediterranean. *Vet Hum Toxicol*. déc 1988;30(6):582-3.
- [3]. Tichadou L, Glaizal M, Armengaud A, Grossel H, Lemée R, Kantin R, et al. Health impact of unicellular algae of the *Ostreopsis* genus blooms in the Mediterranean Sea: experience of the French Mediterranean coast surveillance network from 2006 to 2009. *Clin Toxicol (Phila)*. oct 2010;48(8):839-44.
- [4]. Ciminiello P, Dell'Aversano C, Iacovo ED, Fattorusso E, Forino M, Tartaglione L, et al. First Finding of *Ostreopsis cf. ovata* Toxins in Marine Aerosols. *Environ Sci Technol*. 18 mars 2014;48(6):3532-40.
- [5]. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(3):205-13.

Inhalation de substances volatiles : une pratique en baisse mais qui reste dangereuse

L'inhalation volontaire de certaines substances volatiles entraîne des effets psychotropes recherchés dans un but « récréatif ». Les produits qui en contiennent, et sont détournés de leur emploi sont d'usage courant et légal, de faible coût et facilement disponibles. Cette étude réalisée à partir des données des Centres antipoison montre que les consommateurs sont jeunes et que les produits inhalés sont majoritairement des déodorants, des dépoussiérants et des désodorisants. Devant la gravité des effets et le risque de décès liés à l'inhalation récréative de ces substances, et bien que le nombre d'intoxications diminue depuis 2015, il paraît nécessaire de renforcer la sensibilisation sur les risques liés à ces pratiques jugées à tort inoffensives, et de proposer un étiquetage en indiquant le danger.



Le sniffing (inhalation à partir d'un contenant), le huffing (inhalation d'un linge imprégné) ou encore le bagging (inhalation dans un sac placé autour de la bouche et du nez) désignent l'inhalation délibérée d'une substance volatile dans un but récréatif.

En 2012, le décès par asphyxie d'un adolescent suite à l'inhalation volontaire de déodorant avait attiré l'attention des pouvoirs publics sur cette pratique. Face à l'augmentation ces dernières années de cas marquants rapportés aux Centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en charge de l'addictovigilance a demandé que soient mises à jour les données des Centres antipoison concernant l'inhalation récréative de substances volatiles, à l'exception du protoxyde d'azote et des poppers qui font l'objet d'enquêtes dédiées.

Des consommateurs jeunes et un phénomène en baisse

Entre le 1^{er} juillet 2013 et le 31 décembre 2019, les Centres antipoison ont enregistré 408 cas d'exposition à une substance volatile dans un contexte récréatif ou de toxicomanie/addiction.

Les consommateurs étaient jeunes : 50 % avaient moins de 15 ans, près de 70 % étaient mineurs et sept enfants avaient moins de dix ans. Si l'analyse temporelle a montré une augmentation du nombre de cas entre 2013 et 2014, celui-ci a diminué de façon significative à partir de 2016, l'effectif le plus faible étant observé en 2019, dernière année de l'étude (figure 1). Cette tendance à la baisse s'est confirmée en 2020 et 2021¹ (données non publiées à date).

La consommation des substances avait eu lieu au domicile de l'utilisateur ou de son entourage pour 64 % des personnes, au sein d'un établissement scolaire pour 13 % et dans un établissement médico-social pour 10 %. Les autres lieux de consommation étaient divers (hôpital, voie publique). Il est à noter que 18 cas groupés étaient rapportés, majoritairement dans des établissements scolaires ou des foyers correspondant à 64 adolescents et enfants au total.

Enfin, lorsque l'information était disponible (n=134), 92 % des personnes (n=123) mentionnaient une consommation chronique, variant de plusieurs semaines à plusieurs années pour certaines.

1. Extraction des cas rapportés aux Centres antipoison réalisées en 2021 suite à une demande de l'ANSM.

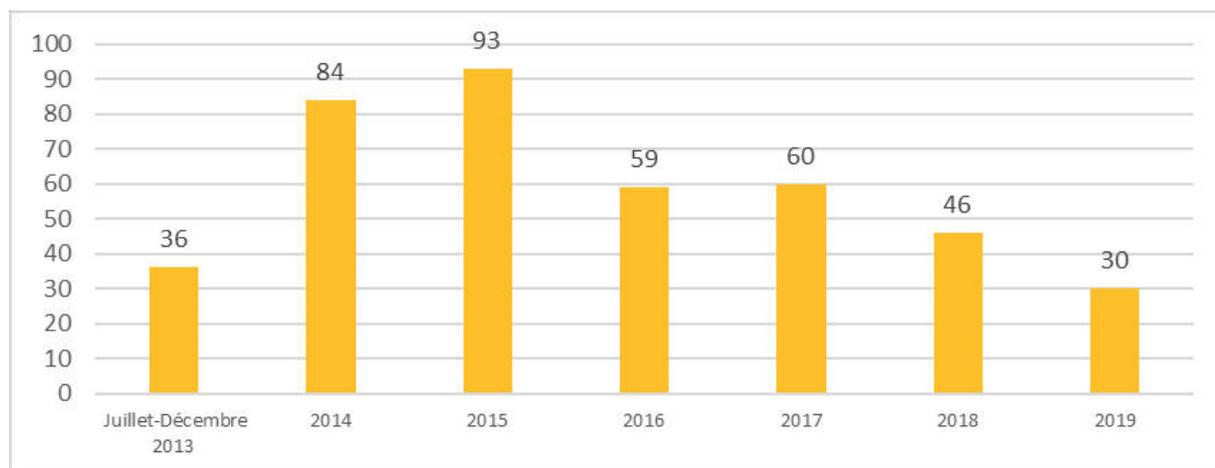


Figure 1 : Répartition annuelle des cas d'exposition rapportés aux CAP entre le 01/07/2013 et le 31/12/2019. Source : SICAP.

Des substances présentes dans de nombreux produits du commerce et peu coûteuses

Les produits manufacturés concernés sont d'usage courant, licites, peu coûteux et en libre accès, se prêtant ainsi facilement au détournement par de jeunes adolescents. Sont concernés les générateurs d'aérosols² (déodorant, désodorisant, laque, dépoussiérant...), certaines colles, les combustibles pour briquets, les produits de nettoyage à sec, les dissolvants à ongles, les blancs correcteurs, les stylos marqueurs ou encore l'essence. Les substances chimiques contenues sont également multiples avec, par exemple, des hydrocarbures (propane, butane, isobutane, tétrafluoroéthane) et des solvants (toluène, trichloréthylène).

Dans cette étude, les produits inhalés étaient en grande majorité des générateurs d'aérosols (n=306, 75 % des produits). Étaient également utilisés dans une moindre mesure de l'essence (n=34), du détachant (n=15), du dissolvant (n=8), de l'hélium (n=9), du blanc correcteur (n=7), de la colle (n=5) ou du white spirit (n=3).

Parmi les générateurs d'aérosols, les déodorants étaient les plus représentés (n=163, 40 % des cas) suivis des dépoussiérants (n= 59, 15 % des cas) et des désodorisants (n=42, 10 % des cas). Les gaz entrant le plus fréquemment dans la composition des générateurs d'aérosols impliqués dans ces intoxications étaient le mélange Butane-Isobutane-Propane (BIP) (58 % des générateurs d'aérosol), suivi du mélange butane-propane (12 %) et de l'isobutane seul (11 %). Ces gaz sont classés parmi les gaz asphyxiants car ils bloquent l'apport et/ou la diffusion alvéolaire de l'oxygène.

2. Communément appelés aérosols, il s'agit de récipients en métal, plastique, verre à usage unique contenant un produit (liquide ou solide) spécifiques à l'usage aérosol. Le produit est mis sous pression à l'intérieur par un gaz appelé gaz propulseur.

Dans cette étude, le mode de consommation n'était renseigné que dans 22 % des cas (n=88). Il s'agissait majoritairement de *huffing* (65 % des cas) et de *bagging* (31 % des cas). Le *sniffing* ne concernait que 4 % des personnes.

Dans la très grande majorité des cas (94 %), les personnes avaient inhalé uniquement des substances volatiles. Un petit nombre avait également pris de l'alcool (10 cas), des drogues comme du cannabis ou de l'héroïne (6 cas) ou des médicaments comme des anxiolytiques ou des somnifères (6 cas).

Plusieurs arrêts cardiaques et des atteintes neurologiques

Dans l'étude présentée ici, plus de la moitié des personnes (52 %) avaient présenté au moins un symptôme neurologique de type céphalées, somnolence, vertige ou encore perte de connaissance. Des symptômes psychiques ont été rapportés pour un tiers des patients (ébriété, agitation), digestifs pour 15 % (vomissements, nausées), respiratoires pour 13 % (toux, douleur respiratoire), généraux pour 11 % (asthénie, malaise) ou cardio-vasculaires pour 8 % (tachycardie, arrêt cardio-respiratoire).

Aucun décès n'a été rapporté mais 13 intoxications étaient de gravité forte. Huit de ces usagers étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 16 ans. À l'exception de deux cas, tous avaient inhalé des générateurs d'aérosols, majoritairement des déodorants (n=9). Dans cinq cas la nature des substances volatiles était connue. Il s'agissait de déodorants contenant de l'éthanol, du butane et/ou le mélange BIP ; d'une « bombe à air » contenant du butane et du propane à l'origine d'un arrêt cardio-respiratoire ; d'une colle et d'un nettoyant pour chaussures contenant des solvants.

Sept usagers sur les 13 avaient présenté des troubles cardiovasculaires dont pour cinq, un arrêt cardio-respiratoire d'évolution favorable après choc électrique externe avec un défibrillateur. Trois d'entre eux avaient inhalé du déodorant, un quatrième une « bombe à air » et le dernier, du gaz de briquet. Quatre personnes présentaient des troubles neurologiques (trois étaient dans le coma et la quatrième avait perdu conscience transitoirement) et une personne qui s'était brûlée la lèvre a par ailleurs développé une pneumopathie d'inhalation³.

Des effets similaires décrits dans la littérature

La potentielle létalité de ces gaz asphyxiants est bien décrite dans la littérature. Les accidents mortels par asphyxie sont rapportés chez l'Homme quasi-exclusivement à la suite d'inhalations volontaires dans un contexte de toxicomanie. De nombreux décès dus à l'inhalation de butane émis par les vapeurs d'essence, ou contenu dans les générateurs d'aérosols ou les recharges pour briquet, ont été rapportés au Royaume-Uni et aux États-Unis [2]. Une toxicité cardiaque directe des hydrocarbures est également bien connue. Elle est due à leur effet sensibilisateur du cœur à l'adrénaline notamment, entraînant une arythmie pouvant conduire à l'arrêt cardiaque et au décès [2].

De graves troubles neurologiques sont aussi rapportés, notamment des encéphalopathies sévères chez des consommateurs de produits contenant du butane, après seulement quelques mois de cette pratique. Des effets anesthésiques ou narcotiques ont également été décrits pour le butane et l'isobutane, avec une action sur le système nerveux central et une arythmie pouvant être mortelles [2].

De plus, les solvants et les dérivés halogénés (chlorés ou fluorés) également identifiés dans la composition des produits consommés dans cette étude agissent sur le système nerveux central en induisant un syndrome ébrio-narcotique⁴. Chez certains consommateurs s'ensuivent des troubles de la perception pouvant conduire à des hallucinations puis à une somnolence allant parfois jusqu'au coma. Certains composés halogénés présentent une toxicité cardiaque. Plusieurs cas de morts subites ont été décrits suite à l'inhalation de substances volatiles⁵ tels que les solvants chlorés, dont le potentiel proarythmogène⁶ est connu, mais aussi avec des générateurs d'aérosols ayant pour gaz propulseurs les hydrofluorocarbones (tétrafluoroéthane ou norflurane) ou le difluoroéthane.

Une exposition massive, répétée et prolongée (plusieurs mois à plusieurs années) à des solvants peut conduire à une leuco-encéphalopathie⁷ d'apparition progressive, avec symptomatologie neurologique et neuropsychiatrique [3].

Enfin, l'abaissement important de la température du gaz lors de sa détente, qui peut atteindre rapidement des températures négatives (jusqu'à -40°C), expose à des brûlures buccales, intrabuccales, oropharyngées ou des voies respiratoires et peut entraîner une détresse respiratoire aiguë.

Sensibiliser et améliorer l'étiquetage

Une baisse constante du nombre de cas signalées aux Centres antipoison est constatée depuis 2015. Ces résultats sont concordants avec ceux de la dernière enquête ESCAPAD⁸ de 2017, qui montre une diminution de l'expérimentation de « produits à inhaler », depuis 2011 [4]. La baisse de la consommation de ces substances pourrait malheureusement se faire au profit d'autres substances, notamment le protoxyde d'azote pour lequel le nombre d'intoxication ne cesse de croître depuis 2017 [5]. Au regard de la gravité des cas observés, des actions d'information quant aux risques encourus par cette pratique restent toutefois nécessaires.

Cette information devrait prendre la forme d'un étiquetage spécifique, apposé directement sur les emballages, avertissant explicitement sur les risques graves et parfois mortels encourus lors d'une inhalation volontaire en quantité importante. À la mise en garde habituelle (« éviter d'inhaler intentionnellement, de vaporiser vers les yeux ou sur une peau irritée ») s'ajouterait un message sur les risques liés à l'abus et l'usage détourné de ces gaz aérosols. Un étiquetage très explicite de type « SACKI⁹ » (Solvent abuse can kill instantly – l'abus de solvant peut tuer instantanément), comme celui mis en place au Royaume-Uni, pourrait dissuader les enfants et les jeunes adolescents de recourir à cette pratique.

Les mineurs, majoritairement représentés dans cette étude, devraient être informés en milieu scolaire sur les risques et le danger de cette pratique trop souvent jugée anodine. Une communication dans les établissements scolaires devrait être proposée, au même titre que celle concernant la consommation de produits illicites, par exemple par des associations intervenant de façon adaptée à l'âge des élèves notamment aux adolescents qui consomment souvent par effet d'entraînement.

3. Infection pulmonaire causée par l'inhalation de sécrétions buccales, du contenu de l'estomac ou des deux, en raison de troubles de la déglutition.

4. Sensation d'ivresse, vertiges, maux de tête, nausée.

5. Sudden sniffing death syndrome (SSDS).

6. Susceptible de provoquer des troubles du rythme cardiaque.

7. Atteinte neurologique due à une altération de la substance blanche du cerveau, quel que soit la cause de la lésion.

8. Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de préparation à la Défense.

9. Solvent abuse can kill instantly <https://www.bama.co.uk/abuse>

L'entourage des jeunes devrait également être sensibilisé à l'existence de cette pratique débutant parfois dès l'enfance, par le biais d'une campagne d'information nationale portée par les organismes compétents. En effet, l'inhalation récréative de substances volatiles peut se faire seul à domicile, dans l'ignorance du proche entourage. Ce contexte accroît le risque de décès en retardant d'autant l'intervention de services médicaux d'urgence en cas d'arrêt cardio-respiratoire.

Les professionnels de santé et les équipes encadrantes en milieu éducatif, les services médico-scolaires, les pédiatres et généralistes devraient également être sensibilisés à ces pratiques. Celles-ci concernent des enfants jeunes et surviennent parfois en milieu scolaire comme l'indique cette étude, pouvant impliquer alors plusieurs élèves. Il semble également important de rappeler aux médecins urgentistes et aux réanimateurs, directement concernés par la prise en charge de ces intoxications, que l'appel à un Centre antipoison permet d'obtenir une expertise toxicologique.

Enfin, les personnes pour lesquelles cette consommation relève déjà de la toxicomanie doivent être pris en charge dans le

cadre d'un protocole de suivi en addictologie¹⁰ par un médecin ou une structure spécialisée, telle qu'un centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), ou une consultation jeunes consommateurs (CJC)¹¹ s'il s'agit de mineurs. Ces structures proposent un service, gratuit et confidentiel, d'accueil, d'écoute, de conseil et, si nécessaire, une orientation. Toutes les informations sont disponibles sur www.drogues-info-service.fr.

La mise en œuvre de ces actions permettrait de prévenir ou limiter les risques liés à l'inhalation récréative de substances volatiles mais également d'améliorer la capacité de détecter et recenser de telles pratiques non connues de façon exhaustive. Cette surveillance sera poursuivie par les CEIP-A dans le cadre de leur mission d'addictovigilance, afin notamment d'améliorer la connaissance des effets à moyen terme ou sur la survenue de séquelles.

Chloé GREILLET et Cécilia SOLAL (Anses)

Références bibliographiques :

[1]. Centre d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance et l'addictovigilance de Lyon (CEIP-A de Lyon). 2014. Potentiel d'abus et de pharmacodépendance des substances volatiles.

[2]. National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). 2016. Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH) Value Profile. Butane. CAS[®] No. 106-97-8. Department of health and human services. Center for Disease Control and Prevention.

[3]. Aydin K, Sencer S, Demir T, Ogel K, Tunaci A et Minareci O. 2002. Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *Am J Neuroradiol*;23(7):1173-1179

[4]. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Enquête ESCAPAD. <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/escapad/>

[5]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). 2021. Protoxyde d'azote. Bilan des cas rapportés aux Centres antipoison en 2020. <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2021AST0027Ra.pdf>

10. <https://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide>

11. <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Se-faire-aider/Les-Consultations-jeunes-consommateurs-CJC-une-aide-aux-jeunes-et-a-leur-entourage#>

POUR EN SAVOIR PLUS, VOUS POUVEZ CONSULTER :

[Inhalation récréative de substances volatiles
Étude des cas rapportés aux centres antipoison
entre le 1er juillet 2013 et le 31 décembre 2019
Rapport d'étude de toxicovigilance](#)

Cigarettes électroniques : peu d'intoxications graves mais la vigilance reste de mise

Depuis le début des années 2000, les cigarettes électroniques et leurs recharges de e-liquides ont fait l'objet de plusieurs études par les Centres antipoison, pour décrire les circonstances d'exposition ainsi que leur gravité. Afin de poursuivre ce travail, une étude prospective a été conduite entre le 1^{er} juillet 2019 et le 31 décembre 2020, financée dans le cadre de la mission relative aux produits du tabac et produits connexes de l'Anses. Les expositions accidentelles d'enfants constituaient la majorité des cas. Pour autant, celles-ci étaient de faible gravité et d'évolution favorable. Certaines expositions étaient dues à la confusion d'un flacon de e-liquide avec un médicament ou encore à la manipulation de composants pour e-liquides dans le cadre du *Do It-Yourself* (e-liquide à préparer soi-même). Malgré la mise en place d'une réglementation encadrant ces produits, la vigilance reste de mise afin de s'assurer de leur sécurité d'emploi chez les usagers vapoteurs et leur entourage.



Par ailleurs, lors de la transposition en droit français de la directive européenne 2014/40/UE sur les produits du tabac, l'Anses a été mandatée par le ministère chargé de la santé pour réceptionner et analyser les notifications des fabricants et importateurs de produits du vapotage contenant de la nicotine et destinés au marché national. En effet, préalablement à toute commercialisation dans un État-membre de l'Union européenne, les fabricants doivent fournir des informations sur leurs produits et notamment la composition des e-liquides contenant de la nicotine [2].

Dans le cadre d'une convention financière de recherche et développement établie à l'initiative de l'Anses, le Centre antipoison de Toulouse a coordonné une étude prospective de recensement des cas rapportés aux huit Centres antipoison français entre le 1^{er} juillet 2019 et le 31 décembre 2020. Pour chaque cas, en plus des données habituellement renseignées par le Centre antipoison dans le dossier médical, des informations plus détaillées étaient recueillies sur les circonstances d'exposition et les produits, avec l'appui de l'Anses pour les données de composition que les fabricants et importateurs lui transmettent.

Des expositions régulièrement rapportées mais sans gravité

Sur les 18 mois de l'étude, 919 cas ont été enregistrés par les Centres antipoison, soit une moyenne de 51 cas par mois, qu'ils soient symptomatiques ou non. Il n'a pas été observé de pic pendant cette période, y compris pendant les confinements et couvre-feux successifs de 2020 dus à la pandémie de Covid-19 (cf. figure 1).

La diversification des dispositifs de e-cigarettes et leur popularité croissante depuis le début des années 2000 se sont accompagnées d'une augmentation des expositions accidentelles, que ce soit par ingestion de e-liquide, par projection oculaire, cutanée voire par inhalation. Si ces expositions concernent en premier lieu les adultes usagers de ces dispositifs, des expositions chez les enfants ont aussi été observées.

Des intoxications suivies par les Centres antipoison depuis plusieurs années

En France, les Centres antipoison ont publié un premier rapport en 2011 concernant les cas d'exposition rapportés de janvier 1999 à décembre 2010, puis un deuxième sur la période allant de janvier 2013 à 2014 [1]. Certaines circonstances d'exposition d'origine accidentelle étaient décrites dont les plus fréquentes étaient l'ingestion par des enfants, à l'origine de troubles digestifs, la projection de e-liquide au moment du remplissage de la e-cigarette par le vapoteur, à l'origine d'irritation oculaire, ou encore l'instillation oculaire d'e-liquide confondu avec un collyre. Les e-cigarettes étaient également responsables de symptômes respiratoires comme de la toux, surtout chez les nouveaux vapoteurs. Bien que la gravité des cas soit globalement faible, la part des enfants impliqués dans ces deux études était majoritaire, ce qui a incité à prolonger le suivi et à documenter davantage les circonstances des expositions et les produits en cause.

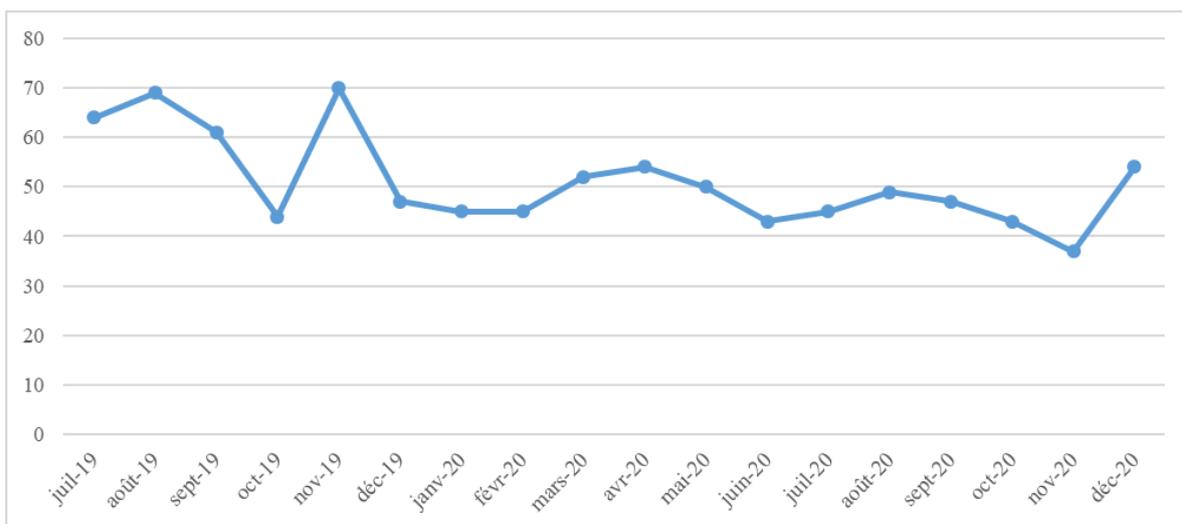


Figure 1 : Évolution mensuelle du nombre de cas d'exposition aux produits du vapotage rapportés aux Centres antipoison (N=919). Source : SICAP (juillet 2019 - décembre 2020).

Dans la majorité des cas (71 %), les appels aux Centres antipoison provenaient directement des personnes exposées ou de leur entourage proche. Le reste des appels provenaient de professionnels de santé. Dans 91 % des cas, l'exposition avait eu lieu au domicile de l'exposé.

Les exposés étaient âgés d'un mois à 89 ans mais ils étaient en majorité très jeunes : la moitié des cas avait moins de 4 ans, 3 % concernait des enfants de 5 à 12 ans et 6 % de 12 à 18 ans. Ainsi, 60 % des exposés étaient mineurs (cf. figure 2).

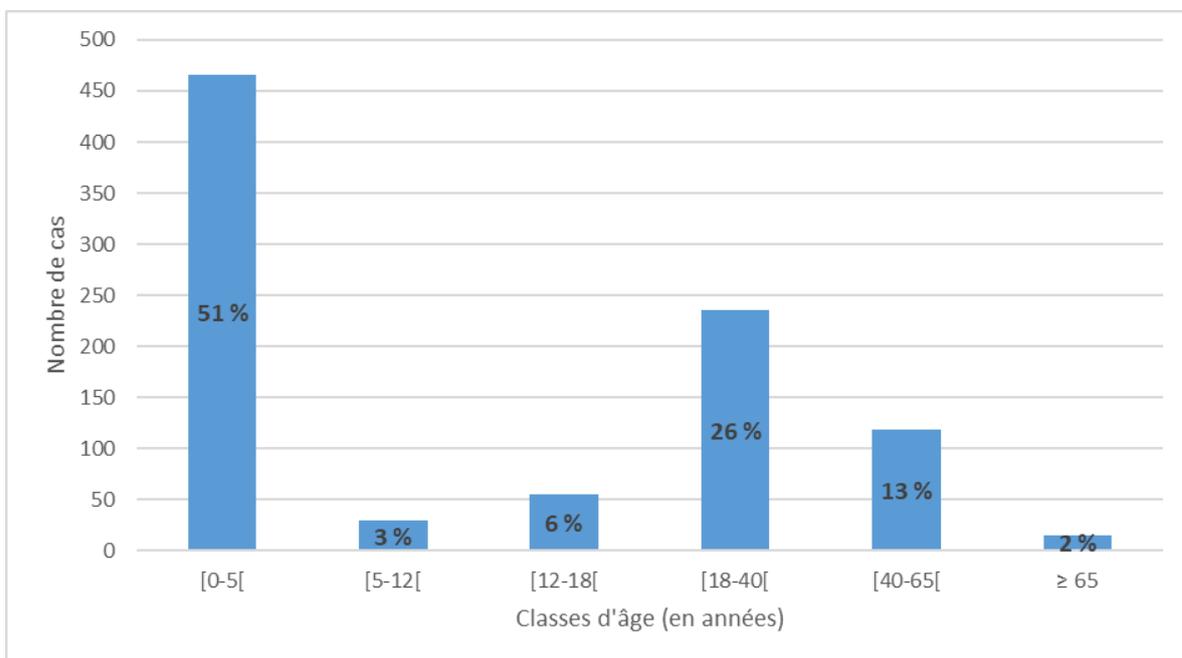


Figure 2 : Nombre et pourcentage de cas d'exposition aux produits du vapotage rapportés aux Centres antipoison par classe d'âge (N=919). Source : SICAP (juillet 2019 – décembre 2020).

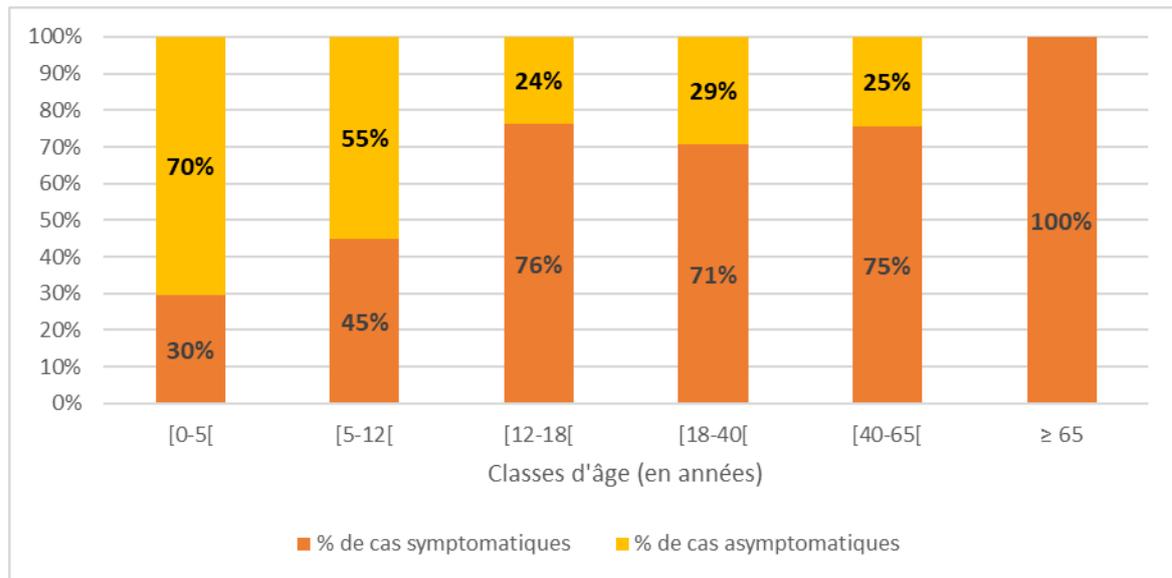


Figure 3 : Pourcentage de cas symptomatiques et asymptomatiques par classe d'âge (N=919). Source : SICAP (juillet 2019 - décembre 2020).

Le sex-ratio de 1,2 montrait une légère prédominance masculine.

Les voies d'exposition les plus fréquentes étaient les voies orale (74 %) et oculaire (17 %).

Parmi les 919 cas, près de 50 % étaient asymptomatiques. Cette proportion était de 70 % chez les enfants de moins de 5 ans et 55 % pour ceux de 5 à 12 ans. À partir de 12 ans, la part de patients symptomatiques devenait majoritaire : supérieure à 70 %, et jusqu'à 100 % des cas pour les personnes âgées de 65 ans et plus (cf. figure 3).

Parmi les 464 cas symptomatiques, 94 % étaient de gravité faible, avec des symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), des symptômes oculaires en cas de contact avec l'œil (douleurs, conjonctivites) ou des céphalées.

Les cas de gravité moyenne (5 % soit 24 cas) correspondaient à de jeunes adultes ayant ingéré accidentellement du e-liquide ou s'étant intoxiqué en vapotant lors d'un usage normal. En plus des symptômes déjà mentionnés, étaient rapportés des vomissements persistants pour quatre patients, un cas de bradycardie, un autre de tachycardie, des convulsions pour un cas, des hallucinations (un cas) et une hématomatose (présence de sang dans les vomissements).

Trois cas étaient de gravité forte dont un enfant de deux ans qui avait avalé une petite quantité de e-liquide après avoir dévissé le réservoir d'une e-cigarette. Peu de temps après, il

avait présenté une tachycardie à 220 battements/minutes. Il était rentré à domicile quelques heures après son admission aux urgences, la tachycardie ayant spontanément régressé. Les deux autres cas de gravité forte concernaient des adultes :

- un homme ayant ingéré 10 ml de e-liquide dosé à 6 mg/ml de nicotine dans un but suicidaire et qui avait présenté deux crises convulsives généralisées et un choc cardiovasculaire¹ dans les heures suivant l'ingestion. Hospitalisé une journée, son évolution avait été favorable ;
- une femme qui avait vapoté pendant neuf mois dans un contexte de sevrage tabagique était hospitalisée 12 jours pour pneumothorax. Le pneumologue n'avait toutefois pas établi un lien formel avec le vapotage.

L'évolution des cas symptomatiques était toujours favorable lorsqu'elle était renseignée (soit 91 % des cas).

Des circonstances propres aux enfants

Chez les moins de cinq ans (n=469), les expositions, d'origine accidentelle, correspondaient majoritairement à des ingestions de e-liquide (95 %), liées au comportement exploratoire de cet âge. Les flacons de e-liquide avaient été soit ouverts par les enfants eux-mêmes, soit laissés ouverts par l'entourage ou étaient endommagés. Les autres circonstances d'exposition correspondaient à des projections de e-liquides dans les yeux ou sur la peau ou plus rarement à une inhalation après avoir mimé le vapotage en manipulant une e-cigarette.

1. Le choc cardiovasculaire est un abaissement excessif de la tension artérielle conduisant à un apport insuffisant de sang riche en oxygène aux organes vitaux.

Concernant les adolescents (n=55), bien que la vente de e-liquides leur soit légalement interdite tout comme le tabac, 27 % des expositions de cette classe d'âge faisaient suite à un usage « normal » de e-cigarettes, 11 % correspondaient à une fuite de e-liquide dans la bouche en vapotant et 11 % de projections de e-liquide au moment du remplissage des réservoirs de e-cigarettes. Les autres circonstances lorsqu'elles étaient connues, étaient d'origine accidentelles pour 36 % (confusion d'une recharge de e-liquide avec un autre produit, ingestion accidentelle, exposition après déconditionnement inadapté d'un produit du vapotage) et volontaire (tentatives de suicide) pour 11 %.

Entre 18 et 40 ans, les expositions restaient majoritairement d'origine accidentelle au moment de l'utilisation de e-cigarettes avec des projections au moment du remplissage (33 %) ou des fuites de e-liquide en vapotant (19 %). Cette tendance était également retrouvée chez les 40-65 ans. Chez les personnes de plus de 65 ans, il s'agissait d'instillations accidentelles du e-liquide dans les yeux par confusion avec un collyre (87 % des cas).

Le *Do It-Yourself*² et la confusion de produit, causes non négligeables des expositions

Malgré la difficulté à recueillir les informations permettant de caractériser avec certitude les e-cigarettes ou les e-liquides en cause, le produit a pu être précisément identifié pour la majorité des personnes. Les e-liquides à l'origine des expositions étaient des produits prêts à l'emploi dans 79 % des cas et contenant majoritairement de la nicotine avec des taux allant de 0,1 à 20 mg/ml. Onze patients avaient indiqué que leur e-liquide contenait du cannabidiol (CBD).

Dans plus de 20 % de l'ensemble des cas de cette étude, la personne s'était exposée à un e-liquide issu de *Do It-Yourself*, ou à l'un ou plusieurs de ces composants. La part des enfants de moins de 12 ans exposés à un produit *Do It Yourself* (soit déjà préparé, soit à l'un de ses composants) était de 25 % versus 15 % chez les personnes âgées de plus de 12 ans.

Dans 8 % de l'ensemble des cas, la personne avait utilisé le flacon de e-liquide au lieu d'un produit médical. Dans plus de 75 % des cas, les personnes s'étaient instillées le e-liquide dans les yeux à la place de leur collyre. Dans les autres cas, le flacon d'e-liquide avait été utilisé à la place d'un flacon de vitamine D pour enfant ou de gouttes auriculaires. La part de patients symptomatiques dans ces circonstances était plus importante (81 % vs 48 % pour les autres circonstances), notamment du fait des atteintes oculaires lors de la confusion avec un collyre.

Des résultats étayés par la littérature

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude des Centres antipoison allemands ayant analysé les cas reçus entre janvier 2015 et février 2019 : ils avaient enregistré une vingtaine de cas par mois dont plus de la moitié concernait des mineurs ; 50 % des cas étaient asymptomatiques et 83 % correspondaient à des ingestions accidentelles [3].

Dans l'étude des Centres antipoison français, la moitié des exposés présentait des symptômes, en particulier des nausées et vomissements en cas d'ingestion, voie d'exposition majoritaire dans l'étude. Ces symptômes sont dus à la nicotine présente dans plus de 80 % des e-liquides en cause dans cette étude, et à ses effets pharmacologiques et irritants au niveau de la muqueuse intestinale [4]. Les enfants de moins de cinq ans étaient plus souvent asymptomatiques que les adultes, ce qui est cohérent avec les faibles quantités de e-liquide absorbées. Deux études des Centres antipoison américains et européens avaient confirmé ce fait en mettant en évidence qu'une majorité d'enfants âgés de moins de cinq ans étaient exposés de façon accidentelle à des e-liquides avec une faible gravité [5].

Une surveillance à poursuivre pour améliorer la sécurité des usagers vapoteurs

D'un point de vue réglementaire, la directive européenne 2014/40/UE, entrée en vigueur en 2016, a imposé aux fabricants la mise en place de procédés spécifiques pour éviter les expositions accidentelles tels que des emballages avec sécurité-enfants devant leur rendre l'ouverture impossible, et des concentrations de nicotine inférieure à 20 mg/ml. Il existe bien une prise de conscience par les pouvoirs publics de l'importance de mettre en place des moyens de régulation des e-liquides afin de protéger les enfants, mais aussi les adolescents, en imposant des restrictions sur les ventes et sur la publicité de ce type de produits.

Cette étude souligne le rôle central du réseau des Centres antipoison pour surveiller ces expositions. Le nombre important d'appels concernant des enfants de moins de cinq ans reflète très sûrement la plus grande inquiétude des parents qui appellent plus facilement un Centre antipoison pour un avis toxicologique. Pour autant, bien que ces jeunes enfants n'aient présenté quasiment aucun symptômes, il convient de rappeler que les produits du vapotage (e-cigarettes et e-liquides) ne doivent jamais être laissés sans surveillance et à la portée des enfants. Les flacons de recharge ne doivent pas être rangés avec les médicaments afin d'éviter toute confusion avec des collyres ou des flacons de vitamine destinés aux enfants.

2. Pratique de vapoteurs préparant eux-mêmes leurs e-liquides à partir d'ingrédients achetés séparément (base de dilution, nicotine et arômes concentrés).

La tendance croissante des vapoteurs à fabriquer leur e-liquide à partir de kits *Do It-Yourself* incite à la poursuite de la surveillance. Même si l'étude a mis en évidence que les expositions avec des flacons prêts à l'emploi étaient majoritaires, les kits *Do It-Yourself* méritent une attention particulière en raison de la forte concentration des ingrédients utilisés (arômes et nicotine dont la teneur dépasse parfois le taux maximum autorisé de 20 mg/ml) ainsi qu'en raison de la proportion d'enfants de moins de 12 ans qui y ont été exposés. Selon l'enquête réalisée en 2020 par BVA pour l'Anses, 33 % des vapoteurs auraient recours très régulièrement ou exclusivement à cette pratique du *Do It-Yourself*. Or ces produits échappent pour le moment à la réglementation.

L'Anses recommande donc que la réglementation européenne, notamment les obligations déclaratives qui en découlent, soit étendue à tous les produits du vapotage mis sur le marché, qu'ils contiennent de la nicotine ou non, et qu'ils soient vendus prêts à vapoter ou réalisés par les usagers eux-mêmes [6].

**Fanny PELISSIER (Centre antipoison Occitanie),
Nicolas FRANCHITTO (Service d'addictologie - CHU Toulouse),
Cécilia SOLAL (Anses)**

Références bibliographiques :

- [1] Anses. 2018. Les cigarettes électroniques sont-elles responsables d'accidents graves ? Vigil'Anses numéro 4. [VigilancesN4_Cigaretteselectroniques_1.pdf](#)
- [2] Anses. <https://www.anses.fr/fr/content/produits-du-vapotage>
- [3] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). 2019. Abschlussbericht « Vergiftungsmonitoring ». https://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Pool/Forschungsdatenbank/fkz_um17_65_3010_vergiftungsmonitoring_bf.pdf
- [4] Maessen GC, Wijnhoven AM, Neijzen RL, Paulus MC, van Heel DAM, Bomers BHA, et al. Nicotine intoxication by e-cigarette liquids: a study of case reports and pathophysiology. Clin Toxicol. 2019;1–8
- [5] A H, RG H. An epidemiologic and clinical description of e-cigarette toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2019;57:287–93
- [6] Anses. 2021. Avis et rapport de l'Anses relatif à la priorisation des substances chimiques à rechercher dans les émissions des produits du vapotage en vue de l'évaluation des risques sanitaires. <https://www.anses.fr/fr/content/cigarettes-%C3%A9lectroniques-quelles-substances-inhal%C3%A9es-%C3%A0-surveiller-en-priorit%C3%A9>

Pilules contraceptives pour chattes et chiennes : des médicaments dont l'usage doit être encadré par un vétérinaire

Les pilules contraceptives à destination des animaux de compagnie peuvent avoir des effets secondaires graves chez les animaux traités. Par conséquent, depuis 2012, elles doivent être prescrites par un vétérinaire et leur utilisation doit respecter un certain nombre de recommandations. Malgré cela, l'incidence d'effets indésirables a continué d'augmenter. Afin d'intensifier la prévention des risques encourus par les animaux traités, les résumés des caractéristiques du produit et notices de ces médicaments vont être complétés, et le nombre de comprimés contenus dans les boîtes vendues diminué. Des messages d'informations visant à alerter à nouveau propriétaires et professionnels de santé (vétérinaires et pharmaciens) seront également diffusés. Enfin, le suivi des cas d'effets indésirables sera intensifié afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation du risque mises en place.



Des cas de diabète sucré ont également été rapportés. Ces effets secondaires nécessitent une prise en charge rapide et un traitement chirurgical et/ou médical.

Les comprimés à base d'acétate de mégestrol ou de médroxyprogestérone (souvent appelés « pilules ») ont longtemps été un moyen répandu de contraception à destination des animaux de compagnie, car peu coûteux et facilement accessible puisque sans ordonnance en pharmacie ou en clinique vétérinaire. Néanmoins, les données de pharmacovigilance vétérinaire accumulées au fil du temps ont mis en évidence la survenue d'effets indésirables graves et potentiellement mortels pour les animaux traités. En 2012 (indiqué par une flèche rouge dans la figure 1), il a donc été décidé que ces médicaments ne seraient délivrés que sur ordonnance, après une consultation chez un vétérinaire. Malgré la mise en place de cette mesure et la baisse de l'utilisation de ces produits, l'incidence d'effets indésirables graves a continué d'augmenter (figure 1).

Un risque accru de développer des maladies utérines ou mammaires graves

Chez la chatte comme chez la chienne, l'utilisation de ces médicaments, à action progestative peut engendrer de nombreux effets indésirables, documentés dans la littérature scientifique et rapportés dans de nombreuses déclarations d'effet indésirable reçues chaque année par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (Anses-ANMV). Des modifications comportementales ou alimentaires (polyphagie) sont notamment décrites. Des atteintes plus graves sont régulièrement constatées, qui touchent particulièrement l'appareil reproducteur (inflammation de l'utérus, infections et tumeurs utérines, kystes ovariens, vaginites) ou les mamelles (hyperplasies mammaires, tumeurs).

Un bilan rétrospectif des déclarations de pharmacovigilance reçues par l'Anses-ANMV entre 2016 et 2019 a mis en évidence un décès de la chatte traitée dans 20 % des 80 cas rapportant la survenue d'atteintes de l'appareil reproducteur et/ou des glandes mammaires suite à l'administration d'un contraceptif à base d'acétate de mégestrol. Le nombre d'animaux et leur mortalité en fonction des atteintes constatées, sont détaillés dans la figure 2.

Sept cas d'effet indésirable chez des chiennes sous contraceptifs ont été déclarés, dont un décès

Des effets indésirables parfois après quelques administrations

Selon l'effet recherché (prévention ou bien interruption des chaleurs), l'administration des comprimés d'acétate de mégestrol a lieu toutes les une à deux semaines pendant la durée de prévention souhaitée, ou quotidienne pendant quelques jours. L'analyse des cas de pharmacovigilance a mis en évidence une augmentation du risque d'apparition d'effets secondaires avec la durée du traitement. Néanmoins, certains effets indésirables ont également été constatés après une durée d'administration de moins de 3 mois (figure 3).

La figure 3 détaille les effets indésirables survenus chez des chattes traitées avec des comprimés d'acétate de mégestrol dans le cadre d'une prévention des chaleurs (76 animaux) en fonction du délai d'apparition des signes cliniques.

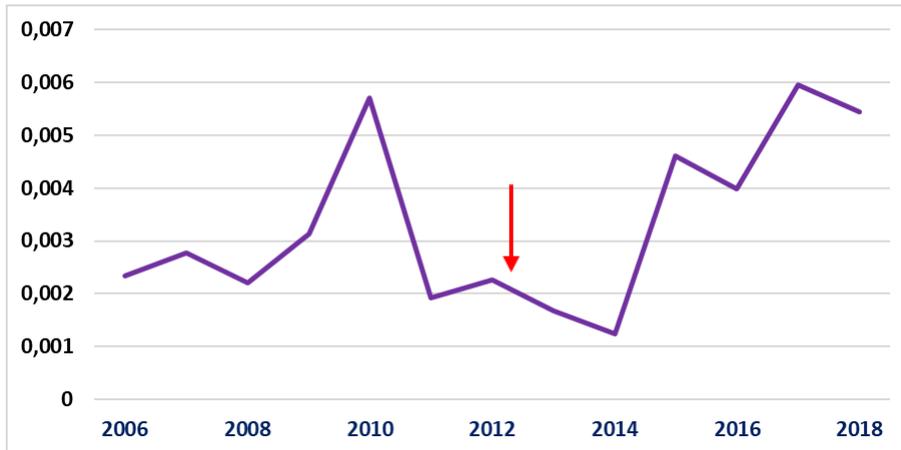


Figure 1 : Évolution de l'incidence d'effets indésirables survenus chez les chattes (en % d'animaux traités) suite à l'administration de comprimés d'acétate de mégestrol entre 2006 et 2018. Source : réseau de pharmacovigilance vétérinaire Anses-ANMV.

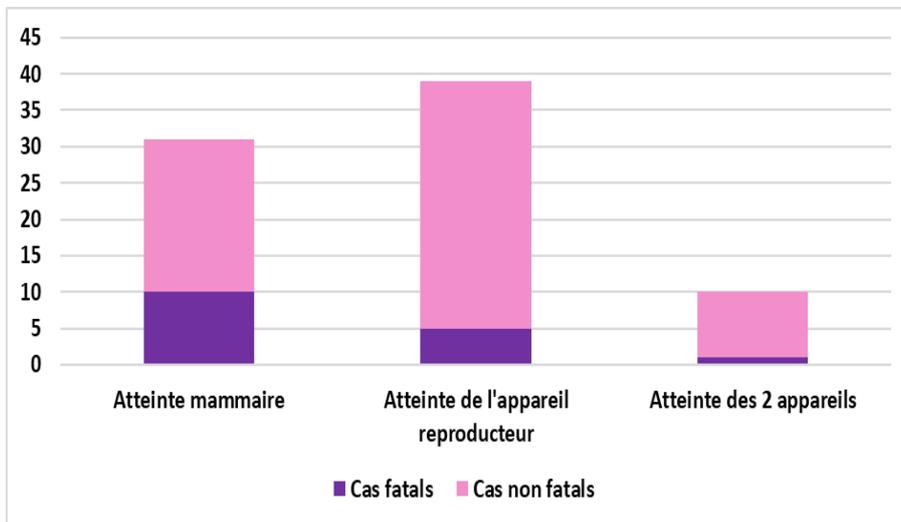


Figure 2 : Nombre de déclarations d'effets indésirables chez les chattes traitées avec des comprimés d'acétate de mégestrol entre 2016 et 2019, en fonction de l'appareil atteint (n=80). Source : réseau de pharmacovigilance vétérinaire Anses-ANMV.

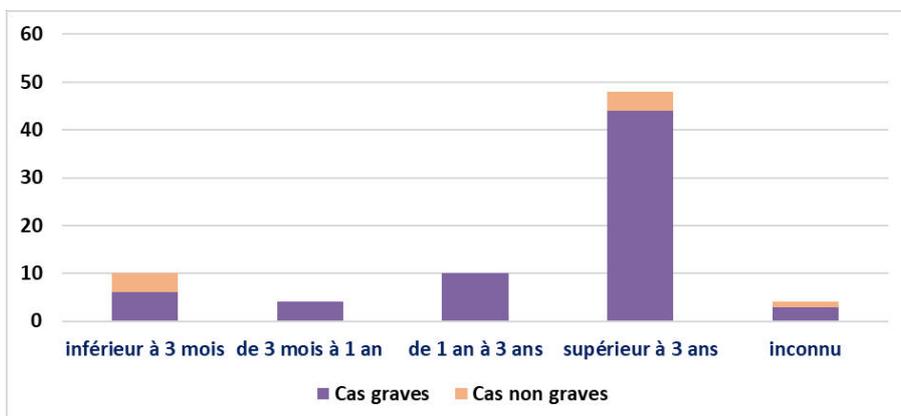


Figure 3 : Nombre de déclarations d'effets indésirables chez les chattes traitées avec des comprimés d'acétate de mégestrol entre 2016 et 2019, en fonction de la durée du traitement (n=76). Source : réseau de pharmacovigilance vétérinaire Anses-ANMV.

Enfin, le risque d'effet indésirable grave augmente en cas de surdosage.

Les précautions d'utilisation pour limiter les effets indésirables

L'administration de contraceptifs oraux aux chiennes et aux chattes n'a rien d'anodin. Même s'ils restent rares, leurs effets indésirables touchent des animaux sains ce qui doit conduire à évaluer la balance bénéfique/risque de tels traitements au cas par cas.

Pour prévenir ou interrompre les chaleurs des chattes et des chiennes et éviter les gestations non désirées, une consultation chez un vétérinaire est donc nécessaire. Face aux différentes méthodes de contraception possibles il est le plus à même de proposer la solution la plus appropriée selon le profil de l'animal concerné : soit la stérilisation chirurgicale, qui est la seule méthode définitive (irréversible), soit la contraception médicamenteuse, sous forme d'injections, qui ne peuvent être réalisées que par le vétérinaire, ou sous forme de comprimés, les « pilules » objet de cet article, administrables par le propriétaire.

Si la méthode choisie est la prise de pilules, celle-ci doit respecter scrupuleusement les précautions suivantes :

- Consulter impérativement un vétérinaire pour établir le traitement le plus adapté et limiter le risque d'effets indésirables,
- Arrêter immédiatement le traitement et contacter le vétérinaire en cas d'apparition d'effet indésirable,
- Le risque d'effet indésirable grave augmentant avec la durée de traitement, l'administration doit être limitée au strict nécessaire, pour le long terme, la stérilisation doit être envisagée,
- Le risque d'effet indésirable grave augmentant en cas de surdosage, l'animal doit être pesé avant chaque traitement et la dose ajustée à son poids,
- En cas de traitement prolongé (plus de trois mois), le vétérinaire mettra en place des visites régulières.

À la demande de l'Anses-ANMV, ces recommandations figureront prochainement sur les notices des contraceptifs oraux et les résumés des caractéristiques des produits.

De nouvelles mesures de minimisation des risques

De nouvelles mesures de minimisation des risques pour les animaux traités sont également prévues :

- Réduction de la taille des conditionnements afin que la durée de traitement permise suite à la délivrance d'une boîte de médicament n'excède pas trois mois pour la prévention des chaleurs pour une chatte de 5 kg.
- Intensification de la surveillance des effets indésirables déclarés.

Pour sensibiliser les propriétaires d'animaux aux risques inhérents liés à l'administration de ces traitements et aux précautions d'utilisation qui en découlent, l'Anses-ANMV a publié une alerte¹ sur anses.fr. Des communications visant à informer vétérinaires et pharmaciens des nouvelles mesures ont également été diffusées dans la presse professionnelle.

Corinne PIQUEMAL et Sylviane LAURENTIE (Anses-ANMV)

Où déclarer :

Pour déclarer un effet indésirable chez l'animal suite à l'utilisation d'un médicament vétérinaire :

<https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>.

1. <https://www.anses.fr/fr/content/pilules-contraceptives-pour-chattes-et-chiennes-des-m%C3%A9dicaments-qui-doivent-%C3%AAtre-prescrits-0>

Curcuma ou curcumine dans les compléments alimentaires : des cas d'effets indésirables hépatiques

De nombreux compléments alimentaires contenant du curcuma ou sa molécule active, la curcumine, sont disponibles sur le marché français. En dix ans, les systèmes de vigilance français et italien ont recensé plus de 40 cas d'hépatite survenus lors de la consommation de ce type de compléments alimentaires. Une sensibilisation des consommateurs, des professionnels de santé, et des metteurs sur le marché doit être mise en place afin qu'en cas de troubles hépatiques, un lien puisse être fait entre le curcuma et la survenue de cette hépatite, et mettre rapidement fin à la consommation du complément alimentaire en contenant. De plus, lorsqu'ils apparaissent, ces effets indésirables doivent être déclarés à la nutrivigilance pour améliorer les connaissances sur ce sujet.



Les rhizomes de curcuma sont historiquement utilisés sous forme de poudre, comme épice (curry, ras-el-hanout...) dans différentes cuisines mais également en médecine traditionnelle indienne et chinoise, notamment pour leurs propriétés digestives (stimulation de la sécrétion de bile), anti-oxydantes et anti-inflammatoires. On retrouve également sur le marché français de nombreux compléments alimentaires contenant du curcuma ou sa molécule active, la curcumine. En cinq ans, plus de 1 600 produits contenant du curcuma ou de la curcumine ont fait l'objet d'une notification auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) en vue d'une commercialisation sur le marché français.

Depuis la mise en place du dispositif de nutrivigilance en 2009, 15 cas d'effets indésirables hépatiques susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine ont été rapportés et analysés par l'Anses. Dans l'un de ces cas, le pronostic vital du consommateur était menacé. De son côté, l'Italie a également recensé, entre novembre 2018 et juin 2019, une vingtaine de cas d'hépatite impliquant le curcuma présent dans des compléments alimentaires [1,2].

Dans ce contexte, l'Anses a décidé de mener un état des lieux des connaissances sur cette plante, d'estimer l'exposition de la population française à la curcumine présente dans l'alimen-

tation et, le cas échéant, de protéger les populations sensibles et les plus exposées [3].

Les différents effets indésirables rapportés

Tous types confondus, 120 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine ont été portés à la connaissance de l'Anses de janvier 2009 et août 2021. Parmi ces 120 cas, 67 étaient suffisamment documentés pour faire l'objet d'une analyse d'imputabilité¹. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient majoritairement des hépatites, des maux de tête, des vertiges et des troubles digestifs tels que diarrhées ou nausées. L'imputabilité des compléments alimentaires consommés dans l'apparition de ces effets a été jugée « très vraisemblable » pour un cas, « vraisemblable » pour 31 cas, « possible » pour 24 cas et « douteuse » pour 10 cas. La sévérité² des effets indésirables était faible (sévérité de niveau 1) pour 28 cas et moyenne (sévérité de niveau 2) pour 25 cas. Quinze présentaient une sévérité élevée (sévérité de niveau 3) dont quatre pour lesquels le pronostic vital était menacé (sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital). Il s'agissait d'un œdème aigu du poumon, d'une récurrence d'infarctus du myocarde et d'une hépatite mixte³ tous d'imputabilité « vraisemblable », et d'un arrêt cardio respiratoire d'imputabilité « possible ». Aucun décès n'a été rapporté.

1. L'imputabilité permet de définir une relation causale. Elle comprend cinq niveaux : exclu, douteux, possible, vraisemblable et très vraisemblable.

2. L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

3. Hépatites pour lesquelles les transaminases (ASAT et ALAT), les phosphatases alcalines et la gGT sont augmentées.

Cet article fait le point sur les effets indésirables hépatiques qui sont les plus préoccupants et qui ont motivé une expertise approfondie de l'Anses.

Focus sur les effets indésirables hépatiques

• Données du système de nutrivigilance

Parmi les 120 cas déclarés au dispositif de nutrivigilance, ont été identifiés 15 cas d'hépatite. L'imputabilité du complément alimentaire consommé était « très vraisemblable » pour deux cas, « vraisemblable » pour sept, « possible » pour quatre et « douteuse » pour deux cas. Trois cas présentaient une sévérité élevée (sévérité de niveau 3) dont un où le pronostic vital était menacé (sévérité de niveau 3 MPV). La répartition de ces cas en fonction de l'imputabilité et de la sévérité est présentée dans la figure 1.

Les consommateurs étaient âgés de 22 à 74 ans avec un âge médian de 56 ans. Il s'agissait de femmes pour près de 75 % des cas. Les effets indésirables hépatiques étaient apparus dans un délai de trois jours à un an après le début de la consommation, avec un délai médian de deux mois. Les consommateurs présentaient des antécédents médicaux hépatiques ou biliaires.

Dans 12 cas, la personne avait pris au moins un autre complément alimentaire ou un médicament de manière concomitante. Dans 14 cas, les compléments alimentaires impliqués étaient multi-ingrédients, c'est-à-dire que le curcuma ou la curcumine étaient associés à d'autres ingrédients. Parmi ces ingrédients, certains sont décrits comme hépatotoxiques tels que le thé vert, le *Garcinia cambogia* ou le cannellier de Chine. La dose de curcumine consommée était connue pour huit cas. Elle variait de 10 mg par jour à 1,2 g par jour avec une dose médiane de 186 mg par jour.

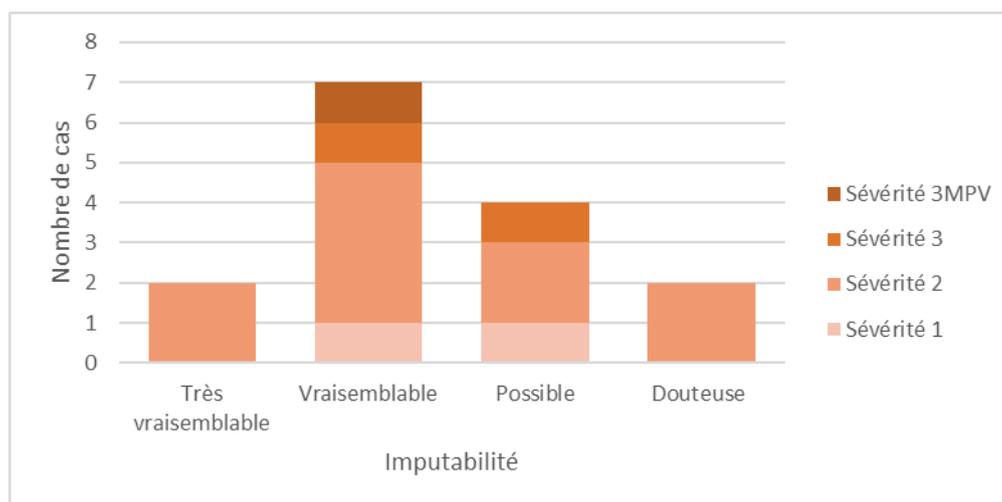


Figure 1 : Répartition des cas d'hépatotoxicité des compléments alimentaires contenant du curcuma en fonction de leur imputabilité et de leur sévérité (N=15).

• Données de la littérature

En plus de ces données de vigilance, huit cas d'hépatite impliquant la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ont été publiés dans la littérature. Tous ces patients avaient guéri à l'arrêt de la consommation. Seul un patient présentait un antécédent de maladie hépatique. Tous prenaient un ou plusieurs médicaments en parallèle. La dose de curcumine consommée était connue pour quatre cas. Elle variait de 50 mg à 1 g par jour [3].

Conclusions et recommandations

Une hépatotoxicité liée à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine a donc été identifiée à la fois par le dispositif de nutrivigilance,

par les signalements reçus et l'analyse de la littérature. Aucun facteur de risque propre aux consommateurs n'a été mis en évidence, en particulier la majorité de ces consommateurs de curcuma n'avait pas d'antécédents hépatiques. Aussi, à l'heure actuelle, aucune mise en garde particulière à l'attention des personnes ayant des antécédents d'atteinte hépatique n'est à formuler. Ce constat nécessitera néanmoins d'être confirmé par une vigilance renforcée. Les consommateurs de compléments alimentaires, les professionnels de santé et les metteurs sur le marché sont notamment appelés à mieux faire le lien entre la consommation de curcuma et la survenue de cette hépatite pour mettre rapidement fin à sa consommation. De plus, ces effets indésirables doivent être déclarés à la nutrivigilance.

Par ailleurs, il est recommandé que les personnes suivant un traitement médicamenteux prennent l'avis de leur médecin ou leur pharmacien avant de consommer un complément alimentaire en général et en particulier, s'il contient du curcuma ou de la curcumine.

Enfin, compte tenu des propriétés du curcuma sur la sécrétion de bile, la consommation de curcuma est déconseillée aux personnes souffrant de maladie des voies biliaires.

Fanny HURET (Anses)

POUR EN SAVOIR PLUS :

[Avis de l'Anses relatif à « l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma »](#)

Pour déclarer un effet indésirable suite à la consommation d'un complément alimentaire : <https://www.nutriviigilance-anses.fr/nutri#>

Références bibliographiques

- [1] Menniti-Ippolito, F., I. Ippoliti, A. A. Pastorelli, I. Altieri, F. Scalise, B. De Santis, F. Debegnach, C. Brera, R. Pacifici, S. Pichini, M. Pellegrini, M. C. Rotolo, S. Graziano, G. Palazzino, G. Multari, F. R. Gallo, B. Neri, L. Giannetti, K. Russo, G. Fedrizzi, S. Bonan, G. Mazzanti, P. A. Moro, E. Salvi, F. Firenzuoli, A. Valeri, U. Moretti, G. Traversa, M. Silano, P. Stacchini et C. Boniglia. 2020. "Turmeric (Curcuma longa L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach." *Ann Ist Super Sanita* 56 (4): 462-469. https://doi.org/10.4415/ann_20_04_08.
- [2] Lombardi, N., G. Crescioli, V. Maggini, I. Ippoliti, F. Menniti-Ippolito, E. Gallo, V. Brilli, C. Lanzi, G. Mannaioni, F. Firenzuoli et A. Vannacci. 2021. "Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports." *British Journal of Clinical Pharmacology* 87 (3): 741-753. <https://doi.org/10.1111/bcp.14460>.
- [3] Anses. 2022. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma (autosaisine 2019-SA-0111)". Maisons-Alfort : Anses, 177 p.

1. https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil
2. <https://www.nutriviigilance-anses.fr/nutri#!>
3. <https://www.internet-signalement.gouv.fr/PortailWeb/planets/Accueil>

Directeur de publication : Roger Genet

Rédactrice en cheffe : Juliette Bloch

Secrétariat de rédaction : Chloé Greillet

Suivi d'édition : Fabrice Coutureau-Vicaire

Comité de rédaction

Pour le réseau des Centres antipoison : Magali Labadie (CAP de Bordeaux)

Nutrivigilance : Gwenn Vo Van Regnault

Pharmacovigilance vétérinaire : Sylviane Laurentie

Phytopharmacovigilance : Ohri Yamada

Toxicovigilance : Sandra Sinno-Tellier

Vigilance des produits chimiques : Cécilia Solal

Vigilance des intrants du végétal et des produits biocides : Rachel Pages

Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles : Eva Ougier

L'Anses, en charge de plusieurs systèmes de vigilance sanitaire (pharmacovigilance du médicament vétérinaire, nutrivigilance, phytopharmacovigilance, toxicovigilance et vigilance des pathologies professionnelles), rend compte de ses activités de vigilance au travers d'un bulletin dédié : Vigil'Anses.

Au gré des actualités de chacune des vigilances, ce bulletin quadrimestriel présente les principaux résultats des travaux que l'Agence a menés dans le cadre de ses missions de vigilance, en lien avec ses partenaires, réseaux de professionnels et groupes d'experts, ainsi que les actions entreprises. Les articles, de format volontairement court, s'adressent à tous les acteurs de la santé-environnement-travail : pouvoirs publics, agences sanitaires, instituts et organismes d'expertise partenaires de l'Anses, gestionnaires des politiques de prévention, communauté scientifique, professionnels, associations et usagers. Ils invitent le lecteur intéressé à prendre connaissance des publications, avis ou rapports disponibles sur internet pour en savoir plus.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94 701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / @Anses_fr