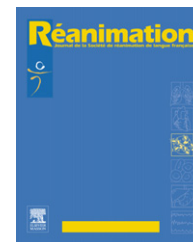




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## CAS CLINIQUE COMMENTÉ

# Intoxication de masse : une histoire qui se répète... Masse poisoning: A never-ending story...

## B. Mégarbane

Service de réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Disponible sur Internet le 29 juillet 2008

### MOTS CLÉS

Intoxication collective ;  
Diéthylène glycol ;  
Alcool toxique ;  
Insuffisance rénale aiguë ;  
Neuropathie

### KEYWORDS

Mass poisoning;  
Diethylene glycol;  
Toxic alcohol;  
Acute renal failure;  
Neuropathy

**Résumé** Les intoxications collectives sont responsables chaque année de plusieurs milliers de décès, notamment dans les pays du tiers-monde. Fin 2006, la substitution accidentelle du glycérol par le diéthylène glycol comme solvant lors de la fabrication d'un sirop expectorant s'est soldée à Panama par une centaine d'intoxications aiguës graves et une cinquantaine de décès.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Each year, mass poisonings are still responsible of several thousands deaths all over the world, mainly in the developing countries. At the end of 2006, the accidental substitution of glycerol by diethylene glycol as solvent in the production process of an expectorant preparation resulted in Panama in about one hundred severe acute poisonings and fifty deaths.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Histoire

En septembre 2006, les médecins du Social Security Metropolitan Hospital (SSMH) de Panama City signalaient aux autorités sanitaires un nombre croissant et inattendu de syndromes de Guillain-Barré [1]. L'histoire était souvent la même : les patients se présentaient à l'hôpital avec une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive ou une exacerbation brutale d'une insuffisance rénale chronique. Des symptômes respiratoires et digestifs étaient également

présents. Se développait alors une faiblesse généralisée avec paralysie des membres et des nerfs crâniens, progressant rapidement vers le coma et le décès. La recherche d'un agent infectieux s'était constamment révélée vaine. La majorité des patients étaient des hommes d'âge mûr et souffraient d'une pathologie chronique sous-jacente, notamment d'une hypertension artérielle ou d'un diabète.

Alerté par les épidémiologistes des hôpitaux de Panama city, le ministre de la Santé panaméenne saisissait le 2 octobre 2006 le Centers for Disease Control (CDC) d'Atlanta, en demandant une assistance médicale devant ce qui ressemblait de plus en plus à une épidémie par un agent inconnu.

Adresse e-mail : [bruno-megarbane@wanadoo.fr](mailto:bruno-megarbane@wanadoo.fr).

Deux jours après avoir été saisi, le CDC dépêchait sur place une cellule d'investigation formée d'un médecin épidémiologiste, d'un toxicologue, d'un biologiste et d'un militaire spécialiste du bioterrorisme. Dès son arrivée à Panama City, cette cellule de crise prenait contact avec les médecins des hôpitaux de la ville, afin de bâtir une force d'intervention médicale s'appuyant sur le réseau local des compétences médicales. Plusieurs hypothèses étaient dès lors envisagées : un processus infectieux méconnu, un contaminant alimentaire voire un toxique médicamenteux ou environnemental. Une première revue des dossiers montrait qu'environ 50 % des victimes prenaient du lisinopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), acheté à la pharmacie centrale du SSMH. De plus, de façon concomitante aux premiers cas, le lisinopril avait remplacé par mesure administrative deux autres IEC précédemment prescrits. Ce médicament était distribué par un industriel nouvellement installé dans la périphérie de Panama City.

Plusieurs missions prioritaires étaient mises en place en quelques jours : un réseau de surveillance nationale, une enquête épidémiologique pour identifier l'agent causal, une cellule de caractérisation du tableau clinique, un système de collection et d'expédition par bateau d'échantillons biologiques et d'environnement vers des laboratoires spécialisés aux États-Unis et une unité d'information du public via les médias conventionnels et internet. La définition d'un patient-cas était faite avec des critères choisis pour maximiser leur sensibilité. Une étude cas-témoin était initiée, avec une base informatisée des données permettant de collecter tout type d'informations anamnestiques, cliniques et biologiques. Huit jours après l'installation de la cellule d'investigation, 33 cas dont 20 sujets décédés étaient identifiés.

Parmi les échantillons de médicaments mis en cause et envoyés aux États-Unis, il y avait un sirop Expectorante Sin Azucar, localement appelé « Jarabe<sup>®</sup> » et distribué dans tout le pays au travers d'un réseau unique à partir de Panama City. Le 10 octobre 2006, les premières analyses parvenues aux États-Unis confirmaient la présence de diéthylène glycol (DEG), rapidement suspecté en raison de la ressemblance des tableaux cliniques avec ceux d'épidémies précédemment décrites [2,3]. Une concentration élevée de l'ordre de 8 % était retrouvée dans le sirop expectorant. Le ministère de la Santé panaméenne était alors alerté. Une information incitant à ne pas consommer le médicament incriminé était lancée dans les médias. Les personnes ayant consommé ce produit dans les 45 jours précédents étaient incitées à consulter.

En parallèle, une enquête était menée pour déterminer la source de contamination par le DEG. Le médicament incriminé était censé contenir un solvant à base de glycérine. La filière d'acheminement de la glycérine était remontée par les enquêteurs. Celle-ci révélait que des gallons mal-étiquetés de glycérine avaient bien été achetés par la pharmacie centrale du SSMH en 2003 et stockés jusqu'en 2006 date de leur utilisation. Ils avaient été achetés par la compagnie panaméenne de courtage chez un courtier européen qui se les était procurés auprès d'un industriel chinois. Au treizième jour, la CDC confirmait que les échantillons étiquetés « glycérine » contenaient en fait une solution de DEG à 23–24 %. Ce solvant avait été utilisé dans la fabrication de quatre médicaments, non seulement le sirop expectorant

(Expectorante Sin Azucar<sup>®</sup>) initialement suspecté mais aussi un sirop de diphénhydramine, un gel hydratant (Pasta Del Agua<sup>®</sup>) et une lotion à base de calamine (Calamina<sup>®</sup>). Tous ces produits mis sur le marché étaient immédiatement rappelés. L'étude cas-témoin confirmait un lien statistique significatif entre la survenue des signes cliniques et la consommation de sirop expectorant. Approximativement, 30 000 Panaméens avaient été exposés au sirop. Plus de 60 000 personnes étaient alors appelés pour un dépistage par mesure de leur créatininémie. Environ 160 000 flacons contaminés par le DEG étaient retirés de la commercialisation. Une aide financière était apportée aux familles touchées, généralement démunies. Un suivi médical de la cohorte était mise en place pour connaître le devenir à long terme des sujets exposés. L'aide internationale à Panama avait permis de limiter rapidement les conséquences d'une catastrophe collective qui aurait pu être bien plus terrible.

## Discussion

L'intoxication collective par le DEG au Panama est l'une des plus importantes catastrophes récentes avec 118 victimes et 52 décès. Identifié en 1869, le DEG est utilisé comme solvant industriel, comme solution antigel et dans les teintures. En raison de son goût sucré, de son odeur agréable et de son faible coût, il est aussi fréquemment utilisé comme substitut du glycérol pour la fabrication de médicaments en sirop. D'ailleurs, son goût sucré comme celui des autres glycols a aussi été à l'origine d'intoxications par des boissons alcoolisées frelatées ou même par substitution malveillante de boissons.

Le DEG a ainsi servi de solvant pour la fabrication d'un antibiotique le sulfanilamide, à l'origine en 1937 d'une intoxication collective aux États-Unis avec 107 morts par « hépatonéphrite fulminante ». Au moins neuf intoxications de masse au DEG ont été ultérieurement décrites, surtout dans des pays du tiers-monde, disposant de faibles capacités de contrôle des industries pharmaceutiques [2]. Ainsi, en 1995, plus de 80 enfants sont décédés à Haïti après la contamination par le DEG d'une solution de paracétamol [3].

Le métabolisme du DEG n'est pas connu. Initialement, il avait été suggéré que le DEG était transformé en éthylène glycol puis dégradé en acide oxalique, mais cette hypothèse a été plus récemment infirmée. Le principal métabolite du DEG est l'acide 2-hydroxy-éthoxy-acétique et résulte d'un métabolisme faisant intervenir l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase hépatique. À ce jour, on ne sait pas si c'est la molécule mère ou l'un de ces métabolites qui sont à l'origine des manifestations toxiques du DEG. À Panama, seule la moitié des patients présentait une acidose métabolique à trou anionique augmenté. C'est pourquoi, la place des traitements antidotiques (fomépipzole ou éthanol) reste encore très discutée [4,5].

Le DEG est à l'origine d'une toxicité rénale et neurologique : insuffisance rénale aiguë d'installation brutale suivie d'une paralysie générale, d'une encéphalopathie et du décès. À Panama City, le taux de létalité était de 44 % ; et, 77 % des patients ont été admis en réanimation [1]. Survenant dans une région disposant de moyens médicaux suffisants (lits de réanimation, capacités d'hémodialyse), l'intoxication collective au DEG s'est traduite à Panama par

une moindre létalité que ce qui aurait pu survenir dans une autre région plus défavorisée.

La totalité des patients intoxiqués à Panama a présenté une insuffisance rénale aiguë : cela était bien connu. De la même façon, la quasi-totalité de ces patients a développé des signes neurologiques : cela était à l'inverse, moins bien connu et sous-rapporté dans les autres intoxications de masse au DEG [6,7]. En effet, la neurotoxicité du DEG ne s'exprime généralement que de façon décalée, chez des patients ayant passé le cap de l'insuffisance rénale grâce à la dialyse. L'intoxication panaméenne a ainsi permis de mieux décrire l'atteinte neurologique de l'intoxication par le DEG.

L'atteinte des nerfs périphériques se traduit par une faiblesse générale, débutant aux membres inférieurs puis atteignant les membres supérieurs. Dans les formes les plus graves, il existe une tétraparésie associée à une atteinte des muscles respiratoires (diaphragme et muscles intercostaux). Il s'agit d'une axonopathie périphérique sensitivomotrice avec dégénérescence axonale confirmée par l'électroneuromyographie et suivie d'une démyélinisation tardive et plus rare, le corps cellulaire restant généralement intact. L'analyse du liquide céphalorachidien montre une dissociation albuminocytologique, témoin de l'atteinte nerveuse périphérique. Le diagnostic différentiel est le syndrome de Guillain-Barré en tant que processus démyélinisant auto-immun est ainsi difficile à établir, notamment avec son variant l'*acute motor axonal neuropathy* (AMAN). C'est l'anamnèse, l'absence d'antécédent récent d'infection virale ou de vaccination et la survenue au préalable d'une insuffisance rénale qui fait la différence.

L'atteinte des paires crâniennes (paralysie faciale, névrite optique, névrite acoustique ou paralysie oculomotrice) est fréquente, chez presque la moitié des patients à Panama. La diplégie faciale est un signe assez caractéristique. La progression des lésions se fait de la périphérie vers les centres du tronc cérébral. À l'inverse, l'atteinte neurologique centrale est moins bien connue et peut aboutir à une altération de la vigilance, des convulsions ou une atteinte du tronc cérébral avec disparition des réflexes cornéens et pupillaires. L'imagerie cérébrale n'est pas spécifique et est donc d'un faible apport. Le mécanisme lésionnel n'est cependant pas connu : conséquence neurotoxique directe du DEG ou d'un de ses métabolites, infiltration inflammatoire cérébrale voire lésions ischémiques microvasculaires. L'atteinte dysautonomique (alternance de bradycardie/tachycardie et troubles de régulation de la pression artérielle) est tardive et souvent responsable du

décès, malgré la stabilisation du patient. Néanmoins, dans la majorité des cas, le pronostic est plutôt bon avec une régression dans le temps des différentes atteintes fonctionnelles. Le risque de séquelles définitives (insuffisance rénale ou troubles neurologiques) n'est par contre pas bien connu.

## Conclusions

Les intoxications de masse sont encore la source de milliers de morts chaque année dans le monde, notamment dans les pays les moins favorisés. Ce problème de santé publique est pris à bras-le-corps à l'échelle internationale par l'Organisation mondiale de la santé, avec la formation de spécialistes capables de mettre en place rapidement une réponse adaptée en cas d'accident chimique ou de contamination collective. En Europe, la production, la commercialisation, l'importation et l'utilisation de substances chimiques dans le secteur industriel et pharmaceutique seront réformées en profondeur par l'entrée en vigueur d'une nouvelle législation dite de REACH pour mieux protéger l'environnement et la santé des populations. Il est temps de tirer les leçons de nos erreurs du passé, qui ont la fâcheuse habitude de se répéter...

## Références

- [1] Schier JG. Medication-associated diethylene glycol mass poisoning – Panama 2006. North American Congress of Clinical Toxicology, New Orleans, Louisiana, USA; 2007.
- [2] Barr DB, Barr JR, Weerasekera G, Wamsley J, Kalb SR, Sjödin A, et al. Identification and quantification of diethylene glycol in pharmaceuticals implicated in poisoning epidemics : an historical laboratory perspective. *J Anal Toxicol* 2007;31:295–303.
- [3] O'Brien KL, Selanikio JD, Heckdivert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team. *JAMA* 1998;279:1175–80.
- [4] Marraffa JM, Holland MG, Stork CM, Hoy CD, Hodgman MJ. Diethylene Glycol: Widely Used Solvent Presents Serious Poisoning Potential. *J Emerg Med* 2007; in press.
- [5] Borron SW, Baud FJ, Garnier R. Intravenous 4-methylpyrazole as an antidote for diethylene glycol and triethylene glycol poisoning: a case report. *Vet Hum Toxicol* 1997;39:26–8.
- [6] Alfred S, Coleman P, Harris D, Wigmore T, Stachowski E, Graudins A. Delayed neurologic sequelae resulting from epidemic diethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:155–9.
- [7] Hasbani MJ, Sansing LH, Perrone J, Asbury AK, Bird SJ. Encephalopathy and peripheral neuropathy following diethylene glycol ingestion. *Neurology* 2005;64:1273–5.