L'abus de substances volatiles

Volatile substance abuse

Jean-Pierre GOULLÉ*, Christian LACROIX

Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie Cliniques, Groupe Hospitalier du Havre,
BP 24 - 76083 LE HAVRE Cedex

*Auteur à qui adresser la correspondance : Jean-Pierre GOULLÉ, Laboratoire de Pharmacocinétique et de
Toxicologie Cliniques, Groupe Hospitalier du Havre, BP 24 - 76083 LE HAVRE Cedex - FRANCE
Tél : 02 32 73 32 23 - Fax : 02 32 73 32 38 - E-mail : jgoulle@ch-havre.fr

(Reçu le 20 janvier 2006 ; accepté le 13 février 2006)

RÉSUMÉ

Si l'exposition chronique ou accidentelle à des substances volatiles est le plus souvent d'origine professionnelle, elle est plus rarement de nature domestique. Elle est susceptible d'engendrer, en fonction de la nature du produit et de l'intensité de l'exposition, des troubles cliniques variés, voire le décès du sujet. L'inhalation de dérivés volatils, à des fins soit récréatives, soit d'améliorer ses performances sexuelles, ou par détournement d'usage chez un professionnel, peut être à l'origine de conduites toxicophiles. Les utilisateurs sont à la recherche de sensations d'euphorie et d'ébriété, et/ou d'altération des perceptions. Ce type d'abus concerne des molécules volatiles très diverses : hydrocarbures, solvants, dérivés nitrés, gaz anesthésiants, gaz de briquet.

La toxicomanie aux solvants (toluène, éther, chloroforme, trichloroéthylène, essence, kérosène, dissolvants, détachants, colles...), est un phénomène en progression chez les adolescents qui constitue un réel problème de santé publique. Il est plus fréquemment rencontré dans les milieux défavorisés.

Quant à l'inhalation de dérivés nitrés autorisés ou non (nitrites d'amyle ou pentyle, d'isopropyle, de butyle) disponibles en sex-shop ou sur le net, celle-ci connaît un certain succès notamment dans le milieu homosexuel en raison des propriétés myorelaxantes de ces dérivés, considérés aussi comme aphrodisiaques. Leur inhalation peut être responsable de méthémoglobinémie grave. Dans son dernier rapport, l'observatoire français des drogues et des toxicomanies révèle que la consommation récente de drogues illicites, en dehors du cannabis concerne 7,3 % des jeunes âgés de 17 à

SUMMARY

Chronic or accidental organic volatile substance use occurs mainly during workplace activities and occasionally at home. In cases of symptomatic exposure, clinical features more or less affect different systems, and may be responsible for death. Inhalant misuse is the intentional inhalation of volatile compounds in order to obtain euphoric, disinhibiting, and exciting or sexual results. Workplace volatile substance abuse is also a real medical problem. Fuels, solvents, volatile alkyl nitrites, inhaled anaesthetics, gas lighter fluid are common sources of volatile substance abuse.

Volatile substance addiction in children has become a social health problem that has been increasing in recent years with toluene, ether, chloroform, trichloroethylene, gasoline, petroleum products, dissolvent, dry cleaning agents, and glues. This addiction is more frequent with the disadvantaged sections of the population.

Volatile alkyl nitrites like, isopropyl, and butyl or pentyl nitrite available in the sex-shops or on the Internet, are used for intensifying sexual experience and for their myorelaxant properties, especially by homosexuals. Their use has been associated with methemoglobinemia. In a publication dated March 2005 the "Observatoire français des drogues et des toxicomanies" (French Monitoring Centre for Drugs and Drug Abuse) reported that 7.3 % of the 17 to 18 year old population, apart from cannabis, have recently used a drug of abuse. After alcohol, tobacco, cannabis and psychotropic drugs, "poppers" and volatile compounds are the most often used.

18 ans. Parmi les produits les plus consommés les poppers et les produits à inhaler se classent en cinquième position après l'alcool, le tabac, le cannabis et les médicaments psychotropes.

Enfin on rencontre des conduites toxicophiles par inhalation de gaz : gaz de briquet chez des adolescents, utilisation de divers aérosols plus consommés pour le gaz propulseur ou le solvant que pour leur contenu. Le détournement d'usage de gaz anesthésiants (protoxyde d'azote, dérivés halogénés) pratiqué soit en milieu festif, soit en milieu professionnel doit également être signalé.

Après une revue des produits, leur pharmacologie, leur toxicologie clinique et analytique sont successivement envisagés. Des cas réels sont présentés.

MOTS-CLÉS

Toxicomanie, dérivés volatils, dosage.

Introduction

Depuis 10 ans l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) publie régulièrement un ouvrage sur l'état du phénomène des drogues et des dépendances en France à partir de données scientifiquement validées (1). La dernière édition parue en mars 2005 révèle que l'usage récent, au cours du dernier mois, de poppers et de produits inhalés concerne 1,7 % des sujets âgés de 12 à 75 ans. Ce niveau de consommation place les poppers et les produits à inhaler en cinquième position après l'alcool, le tabac, le cannabis et les médicaments psychotropes, sensiblement au même niveau que l'ecstasy (1,6 %), mais avant la cocaïne, le LSD, le crack ou l'héroïne (figure 1). Les produits à inhaler (hors poppers) constituent le deuxième produit illicite après le cannabis que les jeunes âgés de 17 à 18 ans ont expérimenté, mais les usages plus réguliers sont rares (tableau I) (1). Après le tabac, les

Gas lighter fluid and aerosol propellants are common sources of volatile substance abuse. Nitrous oxide and inhalation halogenated anaesthetics misuse during rave-parties or at the workplace must also be considered.

These pharmacology products, toxicology, analytical methods, as well as authentic exposure cases are presented.

KEY-WORDS

Substance abuse, volatile compounds, analysis.

Tableau I : Fréquence de l'expérimentation et de l'usage récent de produits à inhaler (colles, solvants) et de poppers à 17-18 ans, 2003, ESCAPAD 2003, OFDT (1).

	Au cours de la vie			Au cours des 30 derniers jours		
	Filles	Garçons	Total	Filles	Garçons	Total
Produits à inhaler	4,1%	5,2%	4,7%	0,5%	0,9%	0,7%
Poppers	3,7%	5,3%	4,5%	0,7%	1,3%	1,0%

dérivés volatils sont les substances les plus précocement expérimentées par les jeunes français interrogés à l'âge de 17 et 18 ans. Si cette expérimentation a lieu en moyenne entre 14 et 15 ans (2), elle est parfois plus précoce, dès l'âge de 12-13 ans (3). Quelques cas d'enfants consommateurs réguliers sont signalés en Guyane et dans certaines grandes villes métropolitaines (4). L'intensité et les conséquences de ces pratiques sont mal documentées, cette tranche d'âge n'entrant pas dans le dispositif d'observation de la toxicomanie. Il s'agit également de substances non réglementées dont l'achat est facile. Leur usage est rare chez l'adulte, si 3 % des sujets âgés de 18 à 75 ans avouent les avoir consommés au moins une fois dans leur vie, ils ne mènent qu'exceptionnellement à une conduite toxicophile (1). Les premiers cas de dépendance avec des solvants ont été signalés en 2003 (5). En revanche, un usage de ces substances est constaté en Guyane parmi la population d'origine brésilienne où la consommation est endémique (4). Chez l'adulte quelques observations médicales ont été rapportées suite à des effets secondaires nécessitant une prise en charge (6). Il s'agit de produits potentiellement dangereux et quelques décès ont été enregistrés par les services de police et de gendarmerie, mais il n'existe malheureusement pas de données fiables. Les décès induits secondairement à l'usage de ces substances sont certainement plus nom-

Figure 1 : Fréquence de la consommation au cours du dernier mois de drogues illicites autres que le cannabis chez les 17-18 ans, ESCAPAD 2003, OFDT (1).

breux : asphyxie, arrêt cardiaque, hallucinations ou explosion après chauffage. On admet que 80 séjours hospitaliers chaque année sont directement liés à l'usage de solvants en France (7). L'usage et l'abus de dérivés volatils concernent des molécules très diverses (dérivés nitrés/poppers, solvants, hydrocarbures, gaz de briquet, gaz anesthésiants. L'inhalation de poppers (nitrites d'amyle ou de pentyle, d'isopropyle, de butyle...) dans le but d'améliorer ses performances sexuelles est une pratique qui touche 1 % des sujets âgés de 17-18 ans en 2003 (1). La première consommation, se situe en général entre 16 ans et 18 ans et demi. Les poppers sont utilisés par des hétérosexuels, mais sont surtout très prisés dans le milieu homosexuel en raison des propriétés myorelaxantes de ces dérivés, aussi considérés comme aphrodisiaques. L'usage récent chez les 17-18 ans en 2003 de produits à inhaler est presque aussi fréquent que celui des poppers avec une pratique au cours du dernier mois chez 0,7 % des sujets (1). La toxicomanie aux solvants et composés apparentés (toluène, éther, chloroforme, trichloroéthylène, essence, kérosène, dissolvant, détachants, colles) est un phénomène en progression chez les adolescents qui constitue un réel problème de santé publique. L'usage de gaz de briquet, de bombes aérosol ou des dérivés halogénés est moins répandu. Il est le plus souvent rencontré en milieu festif, mais aussi parfois chez des professionnels, en particulier dans le milieu médical.

Présentation des produits

Inhalation de solvants organiques et de gaz

Les plus connus sont le toluène, le trichloroéthylène, l'acétone, le chloroforme et l'éther, d'autres comme des hydrocarbures dérivés du pétrole sont d'usage moins répandu : essence, white spirit, kérosène. Tous sont liquides mais présentent une tension de vapeur importante à la température ambiante qui augmente avec le chauffage du liquide. On les rencontre dans une gamme de produits variés comme des solvants, des colles, des détachants, des vernis, des décapants, des liquides correcteurs, des cires, des carburants. Alors que les solvants organiques sont utilisés sous forme liquide, en mettant à profit la tension de vapeur élevée qui permet d'obtenir une phase gazeuse plus ou moins importante en fonction des conditions de mise en œuvre, en particulier le chauffage, les gaz sont inhalés directement. Si les produits à inhaler sont, après le tabac, les substances les plus précocement expérimentées à 17 ans, il existe des différences au sein de l'hexagone. Trois régions présentent un niveau d'expérimentation supérieur aux autres : la Bretagne (7,6 %), la

Provence-Alpes-Côte d'Azur (7,4 %) et le Languedoc-Roussillon (7,0 %) alors que la Picardie (2,5 %) et l'Île de France (3,5 %) se situent au dessous de la moyenne (8). Les solvants organiques sont inhalés par les usagers, soit directement pulvérisés dans le nez ou la gorge, soit à travers un chiffon, soit dans un dispositif de fabrication artisanale, plus simplement dans un sac en polychlorure de vinyle, un ballon, ou un préservatif permettant d'obtenir la concentration souhaitée. L'intensité des effets obtenus est fonction du produit utilisé et de la quantité inhalée. L'usage régulier s'accompagne souvent d'une tolérance qui conduit le sujet à augmenter les doses afin d'obtenir les mêmes effets.

L'inhalation des dérivés volatils concerne également des produits divers : gaz de briquet à base de butane, ou propane en bouteille, gaz anesthésiants comme le protoxyde d'azote ou des dérivés halogénés : halothane, isoflurane, desflurane, sévoflurane. Le protoxyde d'azote est utilisé de longue date comme gaz à usage industriel dans l'alimentation et comme gaz à usage médical pour ses propriétés anesthésiques et analgésiques. Le protoxyde d'azote est conditionné en bouteilles soit pur sous forme liquide, soit en mélange à 50 % avec de l'oxygène sous forme gazeuse. Il se présente également sous forme de petites cartouches destinées principalement à l'industrie alimentaire (fabrication de crème chantilly). L'utilisation détournée du protoxyde d'azote a été rapportée depuis plus de 20 ans aux USA, tant chez des professionnels de santé (9), qu'en dehors du milieu médical (10). Elle a été mise en évidence plus récemment en France (11). Le « proto » est consommé dans des ballons ou des préservatifs gonflés avec le gaz, lors de manifestations festives ou de soirées privées à partir de bouteilles volées. Le faible coût du produit, ainsi qu'une cinétique très rapide d'apparition et de disparition des effets recherchés incite à multiplier les prises qui peuvent être extrêmement nombreuses au cours d'une soirée.

Inhalation de poppers

Les poppers sont des préparations liquides contenant des nitrites aliphatiques : nitrite d'amyle ou de pentyle, d'isopropyle, de butyle, dissous dans des solvants. Ils sont conditionnés en petits flacons ou dans des ampoules en verre que l'utilisateur brise pour les inhaler. On les trouve également vendus sous forme de parfums d'ambiance en flacons ou sous forme de nettoyants de tête de lecture. Alors que le nitrite d'amyle (ou de pentyle) a été introduit en thérapeutique en 1870 en raison de son intérêt en pratique médicale, comme tous les donneurs de NO, les nitrites de butyle et de pentyle sont classés comme stupéfiants et sont interdits à la vente depuis 1990 (12). Les nitrites de propyle et ses dérivés ne sont pas mentionnés dans le décret, ils

peuvent être facilement acquis en sex-shop ou sur Internet. Contrairement aux solvants, les poppers sont essentiellement consommés par les jeunes adultes. Parmi les jeunes âgés de 17-18 ans, 4,5 % en ont consommé au moins une fois dans leur vie, les garçons un peu plus que les filles (Tableau I) (1). L'âge moyen de l'expérience initiale est d'environ 16 ans. La fréquence de l'usage récent (consommation au moins une fois au cours du dernier mois) est légèrement inférieure à celle de l'ecstasy. La fréquence d'expérimentation des poppers par les adolescents de 17 ans a progressé significativement entre 2000 et 2003 (de 2,4 % à 3,3 %), notamment chez les jeunes filles (de 1,3 % à 2,4 %) (2). Deux régions ont un niveau d'expérimentation supérieur aux autres : la Haute-Normandie (7,8 %) et l'Île de France (5,6 %), tandis que quatre se situent en deçà : le Nord-Pas de Calais (3,6 %), la Picardie (2,9 %), la Champagne-Ardenne (3,0 %) et le Rhône-Alpes (3,6 %) (8). Leur usage est particulièrement important chez les sujets fréquentant l'espace festif musiques électroniques ou techno (free parties, clubs, discothèques, soirées privées). Les résultats préliminaires d'une étude réalisée dans le sud de la France (Nice, Toulouse) montrent que près de 67 % des personnes fréquentant ce milieu les a expérimentés et qu'elles sont 12 % à en avoir fait un usage récent (13). Les poppers sont également consommés dans des établissements de nuit essentiellement fréquentés par des homosexuels. Trente pour cent des usagers de stupéfiants consultant dans une structure d'aide aux toxicomanes les ont expérimenté et 7 % en ont consommé récemment (4). Les saisies de poppers illicites sont exceptionnelles, en effet les utilisateurs peuvent se procurer des dérivés dont le principe actif ne figure pas dans le décret d'interdiction, le nitrite de propyle et ses dérivés.

Pharmacologie-Toxicologie

Solvants organiques et gaz

Les solvants organiques et les gaz sont utilisés pour la recherche de sensations d'euphorie et d'ébriété, voire d'altération des perceptions. A faible dose, ils produisent successivement une euphorie avec sensation d'ivresse, suivie chez certains consommateurs de troubles de la perception pouvant conduire à des hallucinations, et enfin, une somnolence allant parfois jusqu'à la perte de conscience (1). L'intensité des effets dépend de la nature des substances et de la quantité inhalée ainsi que de l'existence d'une tolérance. Des solvants comme le toluène et le trichloroéthylène produisent des effets aigus comparables à ceux de concentrations subanesthésiques d'anesthésiques généraux, mais aussi des effets similaires à ceux exercés par des

dépresseurs du système nerveux central comme l'alcool ou des barbituriques (14). Pour le toluène, il a été récemment suggéré un rôle possible dans l'inhibition de la neurotransmission glutamatergique impliquant les récepteurs NMDA. En cas d'abus, cette substance peut également être responsable d'importants effets dopaminergiques (14). De nombreux accidents ont été rapportés : asphyxie par perte de connaissance « la tête dans le sac » arrêt cardiaque, expériences d'hallucination, explosion par chauffage de solvants volatils. A fortes doses, les solvants exercent une dépression centrale et respiratoire avec convulsions et coma. Des morts subites ont été décrites, dues à des arythmies cardiaques en raison de la sensibilisation myocardique aux catécholamines endogènes, potentialisée par la dépression respiratoire. Des décès soudains ont également été constatés, par asphyxie hypoxique « la tête dans le sac », par inhalation du contenu gastrique en raison de fréquents vomissements secondaires à l'irritation digestive, par bronchoconstriction aiguë. Des décès traumatiques consécutifs aux troubles de comportement ont aussi été signalés. L'usage à long terme des solvants entraîne des pathologies neurologiques (syndrome psycho-organique, neuropathies avec l'hexane par exemple), des lésions rénales (néphropathies tubulaires), des hépatopathies (tétrachlorure de carbone), des pathologies respiratoires, des hémopathies (benzène), des cancers, des troubles du comportement (15). Le toluène peut être responsable d'une atteinte progressive nerveuse centrale et périphérique (16). L'inhalation de solvant est souvent le tremplin vers d'autres toxicomanies. Les intoxications mortelles dues à ces substances sont mal documentées en France. Au Royaume Uni, Flanagan précise que les décès consécutifs à l'abus de substances volatiles sont presque tous accidentels, au cours de la période de 1971-1999, 90 % des morts sont masculins (17). La substance la plus utilisée est le gaz de pétrole liquéfié. Dans une statistique texane portant sur 144 décès liés à l'inhalation de volatils recensés de 1988 à 1998, Maxwell précise que dans 35 % des cas il s'agit de fréon et dans 25 % des cas d'hydrocarbures chlorés (18). Dans une étude épidémiologique réalisée dans les centres antipoison américains de 1996 à 2001, Spiller révèle que les 5 produits les plus utilisés sont l'essence (41 %), la peinture (13 %), le butane/propane (6 %), les déodorants (6 %) et le formol (5 %) (18). Trois catégories de substances sont responsables de la majorité des 63 décès répertoriés : l'essence (45 %), les déodorants (26 %) et le butane/propane (11 %). Pour le protoxyde d'azote, le mécanisme d'action suggère une interaction avec le système opioïde endogène (14). Le protoxyde d'azote peut être un agoniste partiel des récepteurs mu, kappa, sigma et delta (20). L'administration d'antago-

niste spécifique comme la naloxone atténue ses effets (21). Pour les autres gaz anesthésiques, le mécanisme d'action implique une augmentation de l'inhibition GABAergique comme elle existe avec l'alcool ou des médicaments dépresseurs du système nerveux central (14). Parmi les autres gaz, le butane tient une place de choix dans l'abus de substances volatiles. A propos d'un cas d'encéphalopathie au butane, Harris précise que l'abus de substances volatiles est la forme de toxicomanie la plus fréquente en Angleterre et au Pays de Galles (22). Récemment un cas d'infarctus du myocarde a été rapporté chez un adolescent de 14 ans après inhalation de butane (23). Le butane et le propane sont parmi les substances les plus fréquemment à l'origine de décès aux USA en cas d'abus de produits volatils (19). Nous disposons de peu de données concernant l'étude toxicogénétique de ces substances, hormis la mise en évidence d'altération du DNA après abus de toluène (24).

Poppers

Les poppers sont classés comme hallucinogènes, ils ont le même régime juridique que cette catégorie de substances. Cependant seuls les nitrites de butyle et de pentyle sont interdits à la vente (12). D'autres dérivés : nitrite de propyle et dérivés, non mentionnés dans le décret peuvent être vendus ou distribués. Les dérivés nitrés producteurs de NO sont des vasodilatateurs utilisés en médecine. La propriété essentielle des dérivés nitrés est de relâcher les fibres musculaires lisses, notamment vasculaires, intestinales et bronchiques. Cette relaxation est la conséquence de la production de NO. Sur le plan cardiovasculaire, les dérivés nitrés entraînent une vasodilatation artérielle avec diminution des résistances périphériques. Ils produisent également une vasodilatation coronaire et sont très efficaces dans le traitement minute de la crise d'angine de poitrine. Sniffés à des fins non médicales, leurs effets sont quasiment immédiats : brève bouffée vertigineuse et stimulante. L'usager ressent une sensation de vive chaleur interne et sa sensualité est exacerbée. Les poppers produisent une euphorie, éventuellement accompagnée de rires, une dilation intense des vaisseaux et une accélération du rythme cardiaque. Ils peuvent être utilisés pour optimiser les performances sexuelles ; ils sont en effet censés améliorer l'érection, accroître les sensations orgasmiques et retarder l'éjaculation (15). Leurs effets ne durent pas plus de deux minutes. Les risques les plus caractéristiques des poppers sont : le malaise cardiaque lors d'une prise, ou en cas de consommation chronique, des lésions des cloisons nasales, des lésions cutanées au niveau du visage (rougeurs, gonflements, croûtes jaunâtres autour du nez et des lèvres). Une augmentation de la pression intra oculaire a également été

constatée. Un usage régulier peut être à l'origine d'une anémie grave. A forte dose ils peuvent créer une dépression respiratoire mais également une méthémoglobinémie. Par ailleurs, il existe un risque d'hémolyse aiguë en particulier chez les sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD) (25). La raison fondamentale de leur abus réside dans leur action sur la musculature lisse responsable d'une vasodilatation et d'une relaxation, bien que des effets directs cérébraux ne puissent être exclus (14).

Toxicologie clinique et Analytique

Recherche d'une conduite toxicophile

La mise en évidence d'abus de substances volatiles ne doit pas se limiter à l'analyse toxicologique. Elle s'intègre dans une recherche globale de signes de toxicomanie :

- Individu paraissant ivre ou désorienté ;
- présence de peinture ou d'autres taches sur le visage, les mains ou les vêtements,
- dissimulation de bombes aérosol vides de peinture, de récipients de solvant, de chiffons ou de vêtements imbibés de produits chimiques ;
- présence de l'arsenal du toxicomane (sacs, ballons, flacons, dispositifs pour inhalation) ;
- troubles de l'élocution ;
- fortes odeurs chimiques de l'haleine ou des vêtements ;
- nausées ou perte d'appétit ;
- nez rouge ou rhinorrhée ;
- lésions ou éruptions cutanées siégeant autour du nez ou de la bouche.

Ces constatations doivent être validées par l'analyse des substances incriminées ou suspectées et/ou par l'analyse des prélèvements biologiques.

Prélèvements et conservation des échantillons

S'agissant de substances très volatiles ou gazeuses, la qualité des prélèvements et leur conservation sont essentiels (26). En ce qui concerne le sang, celui-ci doit être prélevé avec un anticoagulant dans un flacon en verre serti avec une capsule métallique, l'étanchéité étant garantie avec un septum. Ce mode de prélèvement est très important, il assure secondairement les conditions d'une bonne conservation des échantillons biologiques comme cela a été montré dans un cas d'intoxication au trichloréthylène (27). Le recueil d'urines est également important, à la recherche de métabolites en raison de l'élimination extrêmement rapide de certains principes actifs du sang. Le tableau II emprunté à

Tableau II : Métabolisme de quelques substances volatiles selon Cirimèle (25).

Substance	Métabolisme
Acétone	40 à 70 % inchangé 2-propanol
Benzène	12 % inchangé 51 à 87 % de phénol, 6 % de catéchol et 2 % d'hydroquinone excrétés dans les urines
Butane	< 1 % de 2-butanol et de butanone
Tétrachlorure de carbone	Chloroforme Dioxyde de carbone Hexachloroéthane
Chloroforme	20 à 70 % inchangé 50 % de dioxyde de carbone Diglutathionylidithiocarbonate
Cyclohexanone	50 % de cyclohexanol excrété dans les urines sous forme de glucuronide
Enflurane	> 80 % inchangé et 2,5 % d'acide difluorométhoxydifluoroacétique
Ether éthylique	1 à 2 % inchangé excrété dans les urines 87 % inchangé dans l'air expiré 1 à 5 % de dioxyde de carbone
Acétate d'éthyle	Ethanol Acide acétique
Ethylbenzène	5 % de méthylphénylcarbinol excrété dans les urines sous forme conjuguée 64 % d'acide mandélique 25 % d'acide phénylglyoxylique
Halothane	60 à 80 % inchangé < 20 % de chlorotrifluoroéthane, de chlorodifluoroéthylène et d'acide trifluoroacétique
Hexane	2-hexanol excrété dans les urines sous forme de glucuronide 2-hexanone et 2,5-hexanedione
Hydrocarbures	Nombreux métabolites hydrosolubles (alcool et phénols correspondants)
Méthylbutylcétone	2,5-hexanedione
Méthyléthylcétone	2-butanol et butanediol excrétés dans les urines sous forme de glucuronide
Méthyl-isobutylcétone	4-méthyl-2-pentanol et 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone excrétés dans les urines sous forme de glucuronide
Nitrite de butyle	1-butanol
Nitrite d'isobutyle	99 % de 2-méthyl-1-propanol Nitrite inorganique
Nitrite d'isopentyle	99 % de 3-méthyl-1-butanol Nitrite inorganique
Nitrite de pentyle (amyle)	1-pentanol
Nitrite de propyle	1-propanol
Propane	2-propanol Acétone
Toluène	< 20 % inchangé 80 % d'acide benzoïque excrété dans les urines sous forme conjugué avec la glycine (acide hippurique) 1 % de <i>o</i> -, <i>m</i> - et <i>p</i> -crésol
1, 1, 1-trichloroéthane	60 à 80 % inchangé 2 % de 2, 2, 2-trichloroéthanol excrété dans les urines 0,5 % d'acide trichloroacétique
Trichloroéthylène	16 % inchangé 45 % de 2, 2, 2-trichloroéthanol et 32 % d'acide trichloroacétique excrétés dans les urines sous forme de glucuronide
Xylènes	5 % inchangé 2 % de xylénols 95 % d'acide méthylbenzoïque excrété dans les urines conjugué à la glycine (acide méthylhippurique)

Cirimèle (28) rappelle le métabolisme de quelques substances volatiles. La mise en évidence d'une exposition aiguë s'effectue par la recherche de la substance volatile dans le sang (ou dans l'air expiré) lorsque celle-ci est peu ou pas métabolisée. Le métabolisme de la plupart de ces molécules est hépatique. Il conduit à la formation de dérivés oxydés, réduits ou hydrolysés. L'élimination urinaire s'effectue après conjugaison, avec l'acide glucuronique sous forme de glucuronide (trichloroéthylène), avec la glycine sous forme de dérivé hippurique (toluène) par exemple. Habituellement le métabolisme produit des composés moins toxiques, mais parfois les composés issus du métabolisme sont plus toxiques (chloroforme, trichloroéthylène). En cas de décès lié à l'abus de substance volatile, l'analyse d'organes comme le parenchyme pulmonaire, ou riches en lipides comme l'encéphale, peuvent s'avérer pertinents en raison de la forte fixation de nombreux volatils dans ces tissus. Si l'examen est réalisé rapidement, la conservation des prélèvements s'effectue à + 4°C. En cas d'examen différé la congélation à - 20°C s'impose.

Analyse toxicologique

À l'exception de la réaction de Fujiwara et Ross qui fait appel à la colorimétrie, l'analyse des substances volatiles est réalisée par chromatographie en phase gazeuse. Plusieurs excellentes revues de la littérature ont été consacrées à ce sujet (28-30). Tous les auteurs insistent sur l'importance de la qualité des prélèvements, ainsi que sur celle du stockage et de l'échantillonnage en raison de la nature volatile des composés à analyser (26-29, 31; 32). Souvent des délais importants séparent le décès de l'autopsie, ou/et l'autopsie de l'expertise toxicologique rendant difficile l'interprétation des résultats. L'analyse des composés organiques volatils dans les échantillons post-mortem comme le sang, l'urine ou les tissus est généralement effectué par chromatographie gazeuse (CPG) après extraction des analytes selon la technique « d'espace de tête ». Cette dernière technique est le plus souvent utilisée en mode de statique. Le mode « espace de tête dynamique » permet d'abaisser la limite de détection. L'emploi du chauffage pulsé est également possible. Un autre mode d'extraction sur phase solide ou solid-phase microextraction (SPME) a également été appliqué à ces composés.

Réaction de Fujiwara et Ross

Il s'agit d'une réaction colorimétrique qui permet d'identifier et de quantifier la présence de dérivés trihalogénés dans les urines. La présence de dérivés trihalogénés en présence de pyridine en milieu alcalin et à chaud conduit à une coloration rouge groseille dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en dérivés trihalogénés. Cette technique est très sensible,

elle constitue la méthode de choix pour la recherche de métabolites trichlorés.

Méthodes chromatographiques

Analyse de l'air expiré

Chez le sujet exposé, il est possible de détecter de nombreux composés organiques volatils par spectrométrie de masse directe de l'air expiré.

Analyse des milieux biologiques et des tissus

La première étape comporte une préparation de l'échantillon. Celle-ci est réalisée à l'aide de la SPME ou de « l'espace de tête ». En ce qui concerne la SPME, une revue détaillée de la littérature y a été consacrée (30). La technique est fondée sur la partition des analytes entre l'échantillon et la fibre qui joue le rôle de phase d'extraction. La fibre est constituée de silice recouverte d'une phase polymérique adaptée aux composés à extraire. Elle est immergée dans l'échantillon puis introduite dans l'injecteur du CPG, là les analytes subissent une thermodésorption. Pour la mise en œuvre de « l'espace de tête », l'échantillon à analyser est placé dans un flacon serti hermétiquement contenant le plus souvent une solution saline et un étalon interne. L'analyse de tissus nécessite une préparation complémentaire pour libérer les analytes à rechercher dans le tissu biologique. Le flacon est ensuite chauffé et un volume fixe de gaz est injecté dans la colonne du CPG à l'aide d'une boucle d'échantillon. Dans la seconde étape, pour l'analyse des solvants, les colonnes utilisées ont un greffage de type polaire et pour les fréons un greffage apolaire. Le détecteur utilisé peut être un détecteur à ionisation de flamme (FID), ou à capture d'électrons (ECD). Afin d'améliorer la spécificité, il est souhaitable d'utiliser un détecteur de masse (MS). À l'heure actuelle les équipements utilisés pour ce type d'analyse sont des automates qui comportent un incubateur, agitateur de flacons, avec une boucle d'échantillon reliée à la colonne du CPG qui est le plus souvent équipé d'un détecteur de type FID ou de type MS. En utilisant la colonne chromatographique appropriée, ces techniques permettent d'identifier et de quantifier un grand nombre de solvants (toluène, éther, chloroforme, benzène par exemple). Les colonnes utilisées sont de deux types : soit des colonnes remplies (carbowax) ou des colonnes capillaires (phase de polyéthylène glycol) (28). Les gaz anesthésiques peuvent être mis en évidence en utilisant soit la technique de l'espace de tête, la mesure est effectuée par ECD ou par SM, soit la SPME pour l'halothane (33) ou le protoxyde d'azote (34), dans ces deux cas la détection est réalisée par spectrométrie de masse. L'analyse des fréons ou fluorocarbones dans les milieux biologiques est classiquement réalisée par la technique « d'espace de tête ». La

détection finale fait appel à un détecteur FID ou ECD (28), mais il convient de lui préférer le détecteur de masse (35). En ce qui concerne les poppers, leur détection dans les milieux biologiques est difficile, on peut tout au plus identifier l'alcool correspondant. En revanche, l'abus de nitrites d'alkyle conduit habituellement à une méthémoglobinémie qui peut être facilement quantifiée par méthode spectrophotométrique. Il convient de rappeler que cet examen n'est valide que chez le sujet vivant en raison de la dénaturation fréquente de l'hémoglobine après la mort conduisant à la formation de méthémoglobine.

Observations médicales et médico-légales

Toxicomanie aux solvants

Il s'agit de la mort subite d'un homme de 30 ans, toxicomane connu pour usage de cannabis. Les enquêteurs constatent à proximité du corps la présence d'une bouteille de trichloroéthylène. L'autopsie montre une congestion viscérale intense et un aspect carminé des lividités cadavériques. L'expertise toxicologique révèle la présence de trichloroéthylène dans le sang et le liquide gastrique aux concentrations respectives de 74 mg/L et 89 mg/L. Le dosage du trichloroéthanol et de l'acide trichloroacétique dans le sérum en utilisant la réaction de Fujiwara et Ross confirme l'intoxication avec des concentrations respectives de 135 mg/L et 60 mg/L. Les concentrations mesurées chez ce sujet jeune, en l'absence d'autre cause constatée à l'autopsie, sont en faveur d'une inhalation de trichloroéthylène à conséquence mortelle (36, 37, 38).

Abus de poppers

L'hospitalisation après abus de poppers si elle n'est pas fréquente, n'est pas rare. Plusieurs cas ont été rapportés par Arditti dès 1983 (39). Dans tous les cas la méthémoglobinémie responsable d'une cyanose réfractaire à l'oxygène nécessite une prise en charge médicale. Le traitement antidotique fait appel au bleu de méthylène. Dans les formes les plus graves une exsanguino-transfusion peut être nécessaire, et en l'absence de traitement médical elles sont potentiellement mortelles.

Méthémoglobinémie grave après inhalation de poppers

Il s'agit d'un malade de 25 ans, psychotique traité, toxicomane de longue date. Après inhalation de poppers achetés en sex-shop, il ressent rapidement un malaise suivi d'une perte de connaissance brève avec cyanose du visage et des extrémités. À l'admission, il présente une cyanose des lèvres et un teint gris des téguments.

La méthémoglobinémie est à 39,4 % (N<3%). Neuf heures après l'injection de 50 mg IV de bleu de méthylène elle est de 0,8 %. L'évolution est rapidement favorable. L'analyse du flacon de poppers par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-HS-MS) révèle qu'il s'agit de nitrite d'isopropyle (40).

Intoxication mortelle par poppers

Il s'agit d'une cause exceptionnelle de décès. La mise en évidence est analytiquement délicate, elle nécessite l'analyse d'un fragment de poumon. Nous rapportons le cas d'une jeune prostituée de 19 ans de race noire retrouvée décédée dans un champ (41). L'autopsie a lieu trois jours après le décès. La mesure de la méthémoglobinémie s'établit à 31,4 % mais s'agissant d'un prélèvement post-mortem, celle-ci est sans valeur. L'expertise toxicologique montre dans le sang uniquement la présence de traces d'alcools compatibles avec la prise de nitrites d'alkyle (GC-HS-MS). En revanche, l'analyse d'un fragment de poumon met en évidence outre de l'éthanol, du 1-propanol, de la 2-propanone, des aldéhydes isoamylique et isobutylique ainsi que des traces d'alcool isoamylique. En l'absence d'autre cause constatée à l'autopsie, le médecin légiste retiendra comme cause probable du décès, l'abus de poppers.

Conclusion

L'inhalation et l'abus de substances volatiles, qu'il s'agisse de solvants, de poppers, ou de gaz, phénomène en progression chez les adolescents, constituent un réel problème de santé publique. Il convient d'éduquer et d'informer les plus jeunes des risques encourus par de telles pratiques, dès le collège, l'expérimentation des solvants ayant parfois lieu dès l'âge de 12-13 ans. En ce qui concerne les poppers, le décret de 1990 doit être complété pour interdire non seulement l'usage des nitrites de butyle et de pentyle (ou d'amyne) ou leurs isomères mais également l'usage du nitrite de propyle ou ses isomères. Quant aux gaz, les détournements d'usage en milieu festif ainsi qu'en milieu professionnel imposent une information des dangers encourus par les utilisateurs et un contrôle adapté chez les professionnels.

Références

1. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Drogues et dépendances, données essentielles. La découverte, Paris, 2005 ; 202 p.
2. Beck F., Legleye S., Spilka S. Drogues à l'adolescence. Niveaux et contextes d'usage de cannabis, alcool, tabac et autres drogues à 17-18 ans en France. ESCAPAD 2003, Saint-Denis, OFDT, 2004 ; 251 p.

3. Choquet M., Beck F., Hassler C., Spilka S., Morin D., Legleye S. Les substances psychoactives chez les collégiens et les lycéens : consommation en 2003 et évolutions depuis dix ans. OFDT, tendances, n° 35, 2004 ; 6 p.
4. Bello P.Y., Toufik A., Gandilhon M., Giraudon I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003. Cinquième rapport national du dispositif TREND, Saint Denis, OFDT, 2004 ; 277 p.
5. CEIP de Marseille, OPPIDUM, résultats de l'enquête 15 (octobre 2003), Saint Denis, AFSSAPS, 2004 ; 13 p.
6. Bello P.Y., Toufik A., Gandilhon M., Giraudon I., Bonnet N. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2002. Quatrième rapport national du dispositif TREND, Paris, OFDT, 2003 ; 287 p.
7. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) (www.atih.sante.fr).
8. Beck F., Legleye S., Spilka S. Consommation de produits psychoactifs des jeunes français : une approche régionale. Exploitation de l'enquête 2002/2003 en métropole et outre-mer. OFDT, tendances, n°43, 2005 ; 4 p.
9. Rosenberg H., Orkin F.K., Springstead J. Abuse of nitrous oxide. *Anesth. Analg.* 1979 ; 58 : 104-6.
10. Sterman A. B., Coyle P. K. Subacute toxic delirium following nitrous oxide abuse. *Arch. Neurol.* 1983 ; 40 : 446-7.
11. Boutron C., Mathieu-Nolf M., Pety N., Deveaux M. Utilisations détournées du protoxyde d'azote. *Ann. Toxicol. Anal.* 2000 ; 12 : 208-13.
12. Décret n° 90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits « poppers » contenant des nitrites de butyle et de pentyle (J. O. du 28 mars 1990).
13. Reynaud-Maurupt C., Akoka S., Chaker S. Faisabilité d'une étude quantitative sur les pratiques des substances psychoactives dans l'espace festif « musiques électroniques » : compte rendu intermédiaire » dans Bello P.Y. et al. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003, Saint-Denis, OFDT, 2004 ; 231-252.
14. Balster R. L. Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend.* 1998 ; 51 : 207-14.
15. Richard D., Senon J. L., Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances, deuxième édition, Paris, Larousse, 2004 ; 626 p.
16. Uzun N., Kendirli Y. Clinical, socio-demographic, neurophysiological and neuropsychiatric evaluation of children with volatile substance addiction. *Child Care Health Dev.* 2005 ; 31 : 425-32.
17. Flanagan R.J., Rooney C. Recording acute poisoning deaths. *Forensic Sci. Int.* 2002 ; 128 : 3-19.
18. Maxwell J.C. Deaths related to the inhalation of volatile substances in Texas : 1988 - 1998. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2001 ; 27 : 689 -97.
19. Spiller H.A. Epidemiology of volatile substance abuse (VSA) cases reported to US poison centers. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2004 ; 30 : 155-65.
20. Gilman M. A. Nitrous oxide, an opioid addictive agent. Review of the evidence. *Am. J. Med.* 1986 ; 81 : 97-102.
21. Gilman M. A. Analgesic (subanesthetic) nitrous oxide : interacts with the endogenous opioid system. *Life Sci.* 1986 ; 39 : 1209-21.
22. Harris D., Mirza Z. Butane encephalopathy. *Emerg. Med. J.* 2005 ; 22 : 676-7.
23. El-Menyar A. A., El-Tawill M., Al Suwaidi. J. A teenager with angiographically normal epicardial coronary arteries and acute myocardial infarction after butane inhalation. *Eur. J. Emerg. Med.* 2005 ; 12 : 137-41.
24. Cok I., Sardas S., Kadioglu E., Ozcagli E. Assesment of DNA damage in glue sniffers by use of the alkaline comet assay. *Mutat. Res.* 2004 ; 557 : 131-6.
25. Stalnikowicz R., Amitai Y., Bentur Y. Aphrodisiac drug-induced hemolysis. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004 ; 42 : 313-6.
26. Pépin G., Deveaux M., Goullé J.P., Kintz P., Marquet P. Les prélèvements d'autopsie nécessaires à la bonne exécution des expertises toxicologiques. *Toxicorama.* 1998 ; 10 : 110-9.
27. Berthault F., Tracqui A., Kintz P., Mangin P. Intoxication au trichloréthylène et conservation des prélèvements. *Toxicorama.* 1995 ; 7 : 27-31.
28. Cirimele V., Kintz P., Ludes B. Réponse analytique à une intoxication par substances volatiles. *Ann. Toxicol. Anal.* 2000 ; 12 : 296-306.
29. Cirimele V., Kintz P., Ludes B. Analyse des substances volatiles par le couplage « espace de tête-chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse » *Toxicorama.* 1998 ; 10 : 189-193.
30. Theodoridis G., Koster E.H.M., de Jong G. J. Solid-phase microextraction for the analysis of biological samples. *J. Chromatogr. B.* 2000 ; 745 : 49-82.
31. Wille S. M., Lambert W. E. Volatile substance-post-mortem diagnosis. *Forensic Sci. Int.* 2004 ; 142 : 135-56.
32. Gaulier J.M., Tonnay V., Faict T., Saver H., Marquet P., Lachatre G. Analytical aspects of volatile substance abuse (VSA). *J. Forensic Sci.* 2003 ; 48 : 880-2.
33. Musshoff F., Junker H., Madea B. Rapid analysis of halothane in biological samples using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry - A case of a double homicide. *J. Anal. Toxicol.* 2000 ; 24 : 372-6.
34. Poli D., Bergamaschi E., Manini P., Andreoli R., Mutti A. Solid-phase microextraction gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of inhalation anesthetics in urine. *J. Chromatogr. B.* 1999 ; 732 : 115-25.
35. Kintz P., Baccino E., Tracqui A., Mangin P. Headspace GC/MS testing for chlorodifluoromethane in two fatal cases. *Forensic Sci. Int.* 1996 ; 82 : 171-5.
36. <http://www.sfta.org/commissions/COFRAC168/TOX180medleg.pdf>
37. http://www.tiaft.org/tmembers/ttv/ttv_tz.html
38. Coopman V.A., Cordonnier J.A., De Letter E.A., Piette M.H. Tissue distribution of trichloroethylene in a case of accidental acute intoxication by inhalation. *Forensic Sci. Int.* 2003 ; 134 : 115-9.
39. Arditti J., Jean P., David J. M., Malavaud A., Fauchier R., Brun A., Jouglard J. Toxicité et danger des nitrites volatiles vendus en sex-shops. *Toxico. Eur. Res.* 1983 ; 4 : 30-3.
40. Goullé J. P., Rigaud J. Ph., Nouveau J., Leroux A. Méthémoglobinémie grave après inhalation de « poppers ». *La Presse Médicale.* 1994 ; 23 : 1833.
41. Goullé J. P., Lacroix C. Importance des prélèvements conservatoires dans la recherche des causes toxiques de la mort : à propos de l'affaire de la josacine empoisonnée. Congrès Italo-Belgo-Franco-Suisse de Médecine Légale, Viareggio, Italie, 8-9 octobre 2004.