

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

---

Année 1992

Thèse n° 328

\*\*\*\*\*  
**Le syndrome éosinophilie-myalgies provoqué par  
des préparations diététiques à base de  
L-Tryptophane.  
Etat des connaissances en 1992.**  
\*\*\*\*\*

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1992

par

Julie YEUNG

née le 3 Août 1968 à Montpellier

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BENEYTOUT..... Président  
Madame DESMAISON Maître de Conférences..... Juge  
Monsieur le Docteur NOUAILLE..... Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)  
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### \* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

|                           |  |
|---------------------------|--|
| BENEYTOUT Jean-Louis      | Biochimie                                    |
| BERNARD Michel            | Physique-Biophysique                         |
| BOSGIRAUD Claudine        | Microbiologie                                |
| BROSSARD Claude           | Pharmacotechnie                              |
| BUXERAUD Jacques          | Chimie Organique, Chimie<br>Thérapeutique    |
| CHULIA Albert             | Pharmacognosie                               |
| CHULIA Dominique          | Pharmacotechnie                              |
| DELAGE Christiane         | Chimie Générale et Minérale                  |
| GALEN François Xavier     | Physiologie                                  |
| GHESTEM Axel              | Botanique et Cryptogamie                     |
| GUICHARD Claude           | Toxicologie                                  |
| HABRIOUX Gérard           | Biochimie                                    |
| LEFORT DES YLOUSES Daniel | Pharmacie galénique                          |
| NICOLAS Jean Albert       | Bactériologie et Virologie,<br>Parasitologie |
| LOUDART Nicole            | Pharmacodynamie                              |
| PENICAUT Bernard          | Chimie Analytique et Bromatologie            |
| RABY Claude               | Pharmacie Chimique et Chimie<br>Organique    |
| TIXIER Marie              | Biochimie                                    |

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

# REMERCIEMENTS

\*\*\*\*\*

A Monsieur BENEYTOU, Professeur de Biochimie à la  
Faculté de Pharmacie de Limoges.

Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en  
présidant ce jury.

Je tiens particulièrement à vous remercier pour votre  
constante gentillesse à mon égard, et j'ai pu apprécier la qualité et  
la simplicité de vos rapports avec autrui.

Veillez accepter ici l'expression de ma profonde et  
respectueuse reconnaissance.

A Madame DESMAISON, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges, sans laquelle je n'aurais pas pu accomplir ce travail.

Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez toujours manifesté à mon égard, ainsi que pour tout le soutien que vous m'avez apporté, à tous les points de vue.

Vous avez su m'encourager et me guider, et j'ai pu apprécier votre extrême gentillesse et votre grande disponibilité.

Que ce travail soit l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur NOUAILLE, Médecin au Centre de Pharmacovigilance du CHRU Dupuytren à Limoges.

C'est pour moi un honneur et un grand plaisir de vous voir participer à mon jury de thèse.

Je tiens ainsi à vous exprimer toute ma gratitude pour la chaleur et la sympathie que vous m'avez toujours témoignées.

Vous avez toujours été pour moi d'une grande disponibilité, et votre aide spontanée ainsi que vos conseils avisés m'ont été d'un grand secours dans la réalisation de ce travail.

**A mes parents,**

**A mon frère,**

**A Frédéric,**

**A tous mes amis,**

**avec toute mon affection.**

# **PLAN**

\*\*\*\*\*

**INTRODUCTION**

**CHAPITRE I - Historique et épidémiologie de la maladie**

**CHAPITRE II - Rappels sur le tryptophane**

**CHAPITRE III - Caractéristiques cliniques et biologiques du SEM**

**CHAPITRE IV - Discussion**

**CONCLUSION**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES**

\*\*\*\*\*

**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique  
**CDC** : Centers for Disease Control  
**CPK** : Créatine Phospho-Kinase  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**FE** : Fascéite Eosinophilique  
**5-HIAA** : Acide 5-Hydroxy Indole Acétique  
**HLA** : Human Leucocyte Antigens  
**IMAO** : Inhibiteur des Mono-Amine-Oxydases  
**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien  
**LDH** : Lactate Déshydrogénase  
**MAO** : Mono-Amine-Oxydase  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**SEM** : Syndrome Eosinophilie-Myalgies  
**SHE** : Syndrome Hyperéosinophilique  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**THBC** : Tétrahydro  $\beta$  Carboline  
**TOS** : Syndrome des Huiles Toxiques  
**VS** : Vitesse de Sédimentation

# INTRODUCTION

\*\*\*\*\*

Pendant l'été 1989, une curieuse " épidémie " a été signalée aux Etats-Unis, au cours de laquelle on observait régulièrement l'association de myalgies diffuses et d'une hyperéosinophilie parfois considérable.

Pour cela, ce syndrome a été baptisé " Syndrome Eosinophilie-Myalgies " ou SEM, et, rapidement, plus de 1500 cas ont été décrits au Center for Disease Control ( CDC ) d'Atlanta, ainsi que quelques cas en France, au Canada, en Grande-Bretagne, et dans l'ex République Fédérale d'Allemagne.

Des études cas-contrôle ayant mis en évidence que les patients concernés avaient pris du L-Tryptophane à fortes doses en auto-médication, tous les produits à base de L-Tryptophane ont été retirés du marché dans les pays concernés fin 89 - début 90, ceci en attendant l'évaluation plus précise de leurs éventuels effets secondaires.

Nous aborderons ici une étude épidémiologique et historique de cette nouvelle maladie, son tableau clinique et biologique, l'évolution et les traitements, ainsi qu'une approche physiopathologique, un contaminant du L-Tryptophane ayant été mis en évidence en octobre 1990 dans les lots incriminés.

**CHAPITRE I -  
HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DE LA  
MALADIE**

\*\*\*\*\*

## A - Découverte d'un nouveau syndrome

Le 30 octobre 1989, le département de la santé et de l'environnement du Nouveau-Mexique aux Etats-Unis a enregistré 3 cas d'éosinophilie associée à des myalgies sévères, chez des patients qui, après interrogatoire, se sont avérés avoir pris des préparations orales contenant du L-Tryptophane [ Blevins WL et al, 1989 ]. Un bilan clinique et para-clinique complet n'a pas permis de rattacher cette maladie à une entité connue, et on l'a alors baptisée "Syndrome Eosinophilie-Myalgies" ( SEM ).

Le 7 novembre 1989, ces cas étaient rendus publics dans un article en première page du Journal d'Albuquerque [ Tamar Stieder, 1989 ], valant à son auteur le prix Pulitzer. Par la suite, d'autres cas similaires ont été rapportés, et les départements d'état de la santé et de l'environnement ont alors instauré, en collaboration avec les Centers for Disease Control ( CDC ), une surveillance nationale pour rechercher d'autres cas, à partir des numérations d'éosinophiles enregistrées par les laboratoires.

Les caractéristiques exigées étaient :

- une éosinophilie supérieure ou égale à  $1000 / \text{mm}^3$ , la normale étant de  $50$  à  $350 / \text{mm}^3$  ;
- et absence d'éléments en faveur d'une cause connue d'éosinophilie : maladie parasitaire ou mycose, insuffisance rénale terminale, leucémie, allergie, ou réaction médicamenteuse [ CDC, Epidemiologic Notes and Reports, 1989 ].

Devant la multiplication des cas rapportés, le 11 novembre 1989, la Food and Drug Administration ( FDA ) conseillait aux consommateurs de L-Tryptophane de suspendre cette utilisation jusqu'à l'évaluation plus précise de ses éventuels effets

secondaires, la vente de ces préparations étant même supprimée dans l'état du Nouveau-Mexique [ Eidson M et al, 1990 ].

Le 13 novembre, 30 cas potentiels avaient été identifiés, la plupart provenant d'Albuquerque et de Santa-Fé [ CDC, Epidemiologic Notes and Reports, 1989 ]. Il s'agissait de 17 femmes âgées de 20 à 80 ans ( 42 ans en moyenne ) et de 13 hommes âgés de 4 à 78 ans ( 48 ans en moyenne ). Leur taux d'éosinophiles variait de 2064 à 12100 / mm<sup>3</sup> ( soit 2300 / mm<sup>3</sup> en moyenne ). Un compte-rendu de l'histoire de la maladie était disponible pour 14 d'entre-eux :

- 14 ( soit 100% des cas ) présentaient des myalgies, invalidantes pour 11 d'entre-eux ;
- 11 ( 79% ) présentaient une faiblesse musculaire ;
- 11 ( 79% ) présentaient des arthralgies ;
- 11 ( 79% ) de la fièvre;
- 9 ( 64% ) une dyspnée ;
- 8 ( 57% ) un exanthème cutané ;
- 8 ( 57% ) des oedèmes des extrémités ;
- 5 ( 36% ) une pneumopathie.

Sur ces 14 patients, 11 ( 79% ) avaient pris du L-Tryptophane, sous de multiples marques et à différentes doses.

Une première définition du SEM a alors été proposée par le CDC, selon laquelle le syndrome était caractérisé par :

- une éosinophilie supérieure ou égale à 1000 / mm<sup>3</sup> ;
- des myalgies diffuses suffisamment sévères pour affecter la vie quotidienne ;
- exclusion du diagnostic de trichinose ( caractérisée elle aussi par une hyperéosinophilie et des myalgies ) par une sérologie et / ou une biopsie musculaire ;
- enfin, absence de toute infection ou néoplasme pouvant également expliquer l'hyperéosinophilie ou les myalgies [ Blevins WL et al, 1989 ].

Par la suite, la biopsie musculaire éliminant une trichinose ne s'est plus avérée nécessaire, les symptômes cliniques entre les deux maladies étant suffisamment distincts [ Eidson M et al, 1989 ].

Mais il semble que cette définition, telle quelle, soit trop restrictive, amenant ainsi à sous-estimer l'incidence réelle du SEM : certaines personnes peuvent en effet présenter les mêmes symptômes, mais avec un degré de gravité moindre [ CDC, Epidemiologic Notes and Reports, 1990 ].

Ainsi, une étude menée par le département de santé du Texas et le CDC, après évaluation de patients atteints d'hyperéosinophilie, suggère que seulement 50 à 90% des cas ont été rapportés au CDC. De même, d'après les cliniciens de l'Université d'Etat de New-York, seulement 85% des cas qu'ils suivaient correspondaient aux critères de la définition du CDC [ Hertzman PA et al, 1991 ].

## **B - Mise en évidence de la responsabilité des produits à base de L-Tryptophane**

Afin d'établir une relation de cause à effet entre la prise de L-Tryptophane et l'apparition du SEM, plusieurs études cas-témoins ont été entreprises.

La première étude, faite au Nouveau-Mexique, regroupait 11 cas survenus entre le 1<sup>er</sup> mai et le 31 octobre 1989, et correspondant à la définition donnée par le CDC [ Eidson M et al, 1990 ]. Ces cas ont été comparés à des témoins ( deux par cas ), en fonction de leur âge, sexe, et lieu de résidence, sur différents facteurs d'exposition :

- consommation de différentes vitamines et suppléments diététiques ;
- médicaments ;
- produits alimentaires divers ( Voir Tableau I ).

## TABLEAU I

Différents facteurs d'exposition présentés par 11 personnes atteintes de  
SEM et 22 cas témoins.

D'après The Lancet, 1990, T 335, n° 8690, p 645-8.

| FACTEURS D'EXPOSITION                                 | CAS<br>(n=11) | TEMOINS<br>(n=22) |
|---|---------------|-------------------|
| <b>L-Tryptophane ( suppléments<br/>alimentaires )</b> | <b>11</b>     | <b>2</b>          |
| eau du robinet  | 10            | 20                |
| eau de puits  | 4             | 9                 |
| eau minérale  | 7             | 11                |
| tisane  | 9             | 11                |
| thé   | 8             | 17                |
| café  | 8             | 18                |
| huile d'olive   | 7             | 16                |
| huiles végétales diverses                             | 11            | 19                |
| hamburger   | 11            | 18                |
| saucisses de porc prêtes à l'emploi                   | 5             | 8                 |
| saucisses de porc maison                              | 2             | 0                 |
| aliments crus   | 2             | 6                 |
| porc cru  | 0             | 0                 |
| poisson cru   | 2             | 3                 |
| sanglier  | 0             | 0                 |
| venaisons   | 3             | 2                 |
| gibier  | 2             | 3                 |
| prescriptions médicamenteuses                         | 10            | 16                |
| auto-médication                                       | 10            | 12                |
| mélanges de vitamines                                 | 7             | 10                |
| vitamine A  | 0             | 2                 |
| vitamine B  | 4             | 6                 |
| vitamine C  | 6             | 7                 |
| vitamine D  | 1             | 2                 |
| vitamine E  | 2             | 6                 |
| calcium   | 5             | 6                 |
| comprimés de lécithine                                | 1             | 1                 |
| levure de bière                                       | 1             | 2                 |
| produits à base d'algues                              | 1             | 1                 |
| tablettes de son                                      | 0             | 0                 |
| autres suppléments diététiques                        | 4             | 5                 |

On constate que tous les malades ont consommé des produits à base de L-Tryptophane, contre 2 pour les témoins, alors qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les cas et les témoins pour les 31 autres facteurs de risque potentiels étudiés. Les doses de L-Tryptophane ingérées variaient de 1,5 g 3 fois / semaine à 3 g / jour ( moyenne : 1,5 g / jour ), depuis des périodes allant de 2 mois à 2 ans et demi ( moyenne : 5 mois et demi ). Les produits en cause étaient des suppléments alimentaires en vente libre et de différentes marques.

Une étude similaire a également été effectuée au Minnesota, sur 12 cas de SEM comparés à 12 témoins [ Eidson M et al, 1989 ]. On a ainsi trouvé que tous les malades avaient pris du L-Tryptophane, contre aucun témoin, durant le mois précédant le début des symptômes.

En conclusion, ces deux études cas-témoins établissent effectivement une relation statistiquement significative entre la consommation de produits à base de L-Tryptophane et l'apparition du SEM. De plus, sur les 85 premiers cas nationaux rapportés au CDC et pour lesquels on avait des informations suffisantes, 84 avaient consommé ces produits ( soit plus de 99% ) [ Eidson M et al, 1989 ].

### **C - Retrait du marché de tous les produits à base de L-Tryptophane**

La relation de cause à effet étant ainsi établie, le 17 novembre 1989 tous les produits contenant au moins 100 mg de L-Tryptophane ont été retirés du marché aux Etats-Unis [ Nightingale SL, 1990 ], puis, quelques semaines plus tard, en Grande-Bretagne, suivie ensuite par la République Fédérale d'Allemagne fin décembre 1989 et la France, par un arrêté du 4 janvier 1990 paru dans le Journal Officiel du 5 janvier 1990. Celui-ci suspendait pour un an la " fabrication, l'importation, la mise sur le

marché, la distribution à titre gratuit ou onéreux " et ordonnait " le retrait des produits comportant comme ingrédient unique ou majoritaire du L-Tryptophane " [ Le Moniteur des Pharmaciens, 13 janvier 1990 ].

Cependant, devant la multiplication des cas de SEM, le 22 mars 1990 aux Etats-Unis et par un arrêté du 11 mars 1990, Journal Officiel du 13 mai 1990, en France, l'interdiction a été étendue à tous les produits contenant du L-Tryptophane ajouté, à l'exclusion des médicaments et des catégories suivantes d'aliments destinés à une alimentation particulière, c'est-à-dire :

- les aliments de régime pour enfants en bas âge atteints de troubles métaboliques ou nutritionnels ;
- les aliments pour nourrissons présentés comme hypo-allergéniques ;
- les aliments diététiques pour l'allaitement des nourrissons ;
- les mélanges nutritifs pour alimentation liquide spéciale.

Sont donc concernés plusieurs "produits naturels" contenant du L-Tryptophane, "recommandés" contre l'asthénie, l'insomnie et le stress, vendus principalement, en France, dans les magasins diététiques. Une liste non exhaustive d'une quinzaine de produits contenant de 125 à 500 mg de L-Tryptophane par unité de prise a ainsi été diffusée en France par le Secrétariat d'Etat à la consommation ( voir page suivante ).

Il faut aussi noter que depuis avril 1991, des cas ayant été rapportés après la prise de préparations magistrales contenant du L-Tryptophane, celles-ci ont également été interdites [ Castot A et al, 1991 ].

Dernièrement, un arrêté ministériel du 11 mai 1991 ( Journal Officiel du 14 mai 1991 ) vient encore de prolonger cette suspension.

**LISTE ( NON EXHAUSTIVE ) DES PRODUITS A BASE DE  
L-TRYPTOPHANE CONCERNES PAR L'ARRETE DU 4  
JANVIER 1990.**

D'après Prescrire, 1990,T 10, n° 95, p 153-4.

- **COMPLEXE 15**  
250 mg / cp. , Laboratoire Natura Diet.
- **DORLIGNE**  
330 mg / gél. , Herboristerie Wittwer.
- **FREE FORM**  
250 mg / gél. , Body Form.
- **L'HERBIER**  
500 mg / cp. , l'Herbier de Provence.
- **L-TRYPTOPHANE**  
250 mg / gél. , Ondine Corporated.
- **L-TRYPTOPHANE ou VIT' ALL + TRYPTOPHANE**  
500 mg / cp. , Distribution S'Nature.
- **L-TRYPTOPHANE**  
500 mg / cp. , Vitamin System.
- **ULTIMATE-NUTRITION**  
500 mg / caps. , Ultimate Nutrition France.
- **TRYPTOPHANE + MARJOLAINE + VALERIANE**  
250 mg / caps. , Melvitaflor SARL.
- **TRYPTO 500**  
500 mg / cp. , La Vie Claire.
- **TRYPTOCALM**  
250mg / cp. , laboratoire Dissolvurol.
- **TRYPTOPHANE 400**  
400 mg / caps. , Noctophane.

**NB : cette liste est également disponible sur minitel : 3614 Consom,  
rubrique Sécurité, sous-rubrique Actualités**

## D - Caractéristiques épidémiologiques

### 1) Evolution du nombre de cas

#### a) Aux Etats-Unis

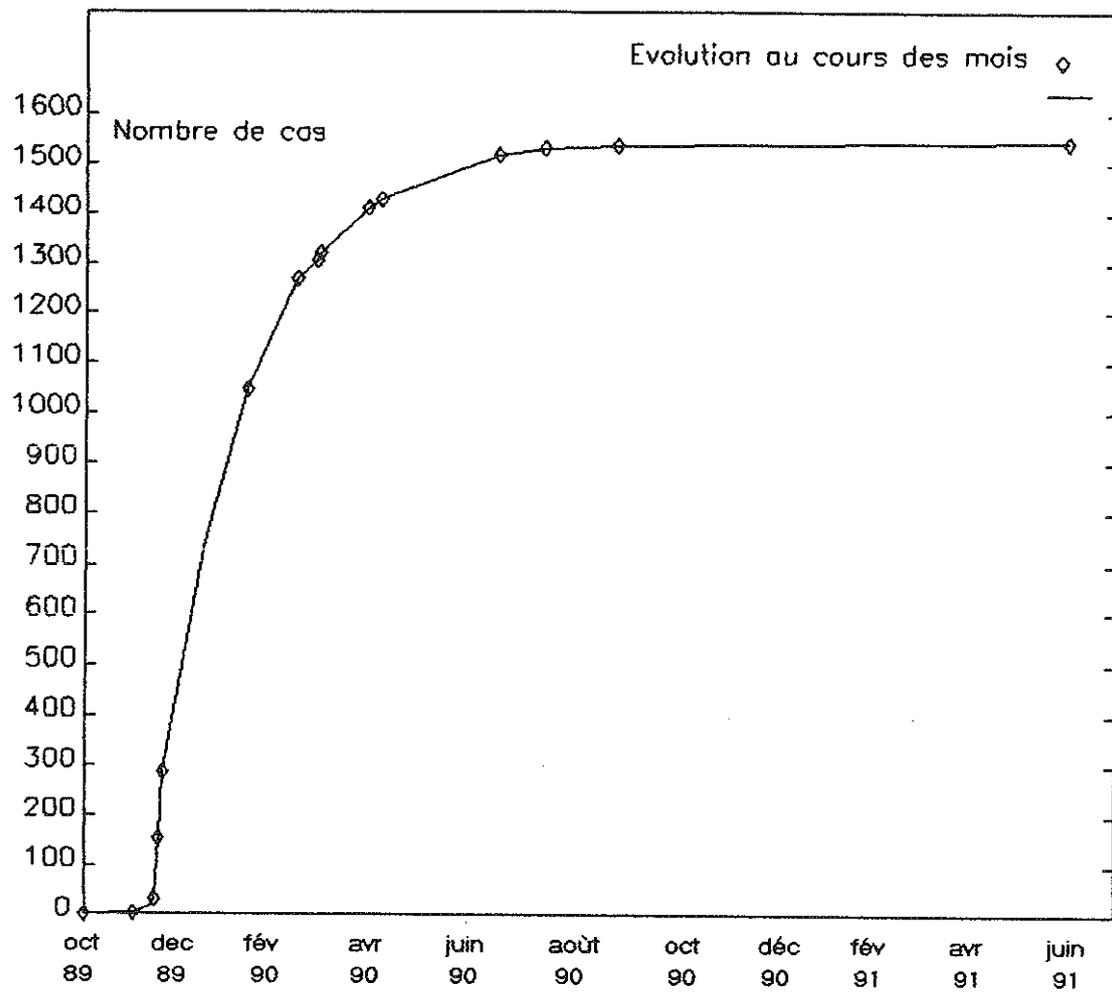
Comme nous l'avons déjà dit, les 3 premiers cas de SEM ont été rapportés le 30 octobre 1989, puis, à la suite de l'instauration d'une surveillance nationale, 30 cas étaient répertoriés le 13 novembre 1989.

Par la suite, le nombre de cas n'a cessé d'augmenter, pour finalement dépasser 1500 pendant l'été 1990, et l'on a malheureusement enregistré plusieurs décès.

En effet, on comptait :

- 154 cas le 15 nov. 89 [ Blevins WL et al, 89 ]
- 287 cas le 17 nov.89, dont 1 mort [ Swygert LA et al, 90 ]
- 360 cas le 21 nov. 89 [ Eidson M et al, 89 ]
- 1046 cas le 9 janv. 90, dont 7 morts [ Shulman LE, 90 ]
- 1269 cas le 9 fév. 90, dont 13 morts [ Medsger TA, 90 ]
- 1305 cas le 21 fév. 90, dont 15 morts [ Shulman LE, 90 ]
- 1321 cas le 23 fév. 90, dont 15 morts [ Eidson M et al, 90 ]
- 1411 cas le 22 mars 90, dont 19 morts [ Burdick CO et al, 90 ]
- 1428 cas le 30 mars 90 [ Gresh JP et al, 90 ]
- 1517 cas le 12 juin 90, dont 26 morts [ Hertzman PA et al, 91 ]
- 1531 cas le 10 juil. 90, dont 27 morts [ Wright T, 90 ]
- 1536 cas le 24 août 90, dont 27 morts [ CDC, Epidemiologic Notes and Reports, 90 ]
- 1543 cas le 1er juin 91 [ Selman J et al, 91 ].

Toutes ces valeurs sont regroupées dans la Figure 1. La courbe ainsi obtenue illustre bien l'explosive " épidémie " qui a eu lieu principalement entre novembre 1989 et mars 1990.



**FIG 1. Evolution du nombre de cas de SEM rapportés aux Etats-Unis.**

## b) Dans les autres pays

En France, à la suite de plusieurs articles et de l'appel d'un journaliste de presse médicale, le Centre de Pharmacovigilance de l'hôpital Fernand Widal à Paris mettait en garde les autres centres le 3 décembre 1989 [ Castot A et al, 1991 ]. A la suite de la déclaration de 2 cas, le 11 décembre le centre prévenait simultanément la Direction de la Pharmacie et du Médicament et la Direction Générale de la Santé. Il s'agissait de 2 femmes âgées respectivement de 42 et 50 ans [ Amor B, 1990 ] [ Haas C et al, 1990 ] :

\* La première souffrait depuis août 1989 de douleurs nocturnes des avant-bras et des jambes avec oedème des extrémités, éruptions sur les avant-bras et douleurs musculaires. En octobre et novembre 1989, elle présente des paresthésies des pieds et des mains avec diminution des réflexes des membres inférieurs et surtout une faiblesse musculaire invalidante. Les globules blancs ont été estimés à  $11700 / \text{mm}^3$ , dont  $3510$  éosinophiles /  $\text{mm}^3$ . De nombreuses études sérologiques se sont avérées négatives, y compris la sérologie de la trichinose. L'interrogatoire a révélé que cette patiente avait pris 2 comprimés par jour de Tryptocalm en mai et juin 1989, et à nouveau pendant 3 jours au début du mois d'août 1989.

\* La deuxième patiente présentait en octobre 1989 de la fièvre, une toux et un oedème de la face, des douleurs musculaires nocturnes et des paresthésies. L'examen retrouvait également un exanthème au niveau des extrémités. Les globules blancs étaient à  $28300 / \text{mm}^3$ , dont  $19810$  éosinophiles /  $\text{mm}^3$ . Tous les tests sérologiques, y compris la recherche de trichine, étaient négatifs. Cette patiente avait également pris du Tryptocalm, à la posologie de 3 comprimés / jour pendant un mois, juste avant le début des symptômes.

Ces deux cas ressemblaient donc beaucoup à ceux décrits aux Etats-Unis, et répondaient bien aux critères proposés par le CDC. A chaque fois, on retrouve également la consommation de produit à base de L-Tryptophane.

Par la suite, d'autres cas ont été rapportés aux centres de pharmacovigilance :

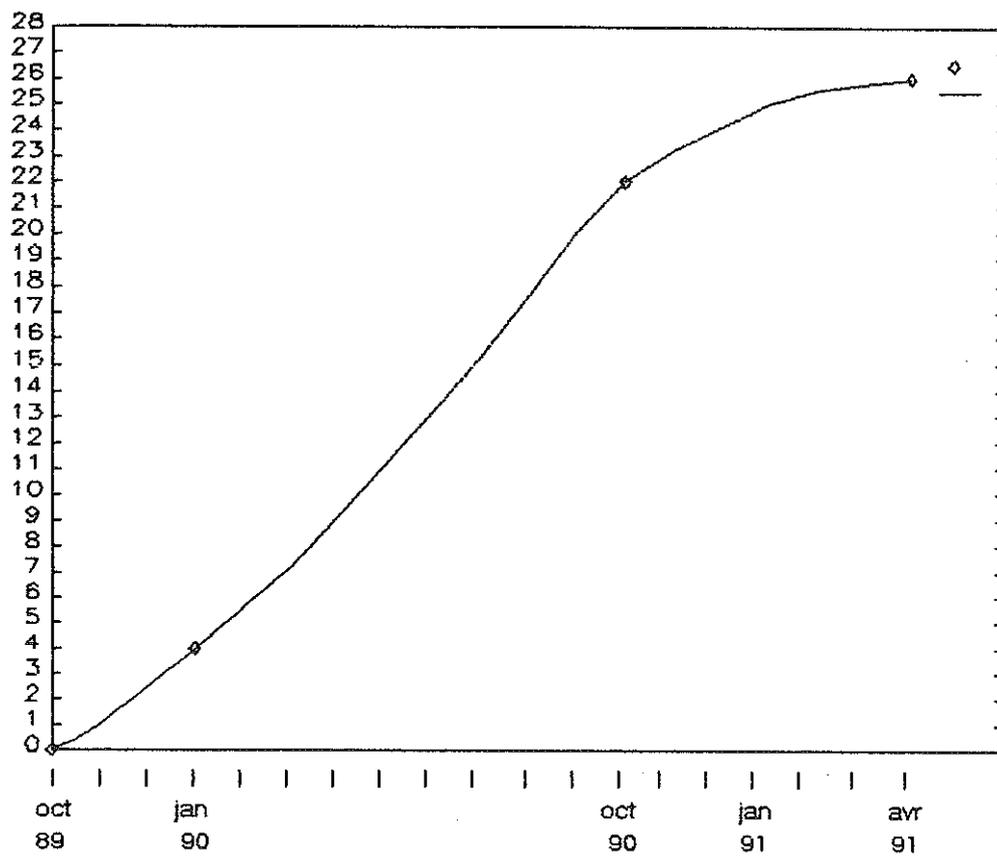
- 2 autres cas sont survenus fin 1989 ;
- 18 autres cas étaient répertoriés en octobre 1990 ;
- enfin 4 autres cas ont été décrits fin avril 1991.

On a pu analyser 24 cas et on a observé une prédominance du sexe féminin ( 22 femmes contre 2 hommes ), une moyenne d'âge de 53 ans ( fourchette allant de 26 à 76 ans ), et la consommation de L-Tryptophane pour tous, à des doses variant de 308 mg à 5 g / jour ( moyenne : 1,2 g / jour ), pendant des périodes de 2 à 30 mois ( moyenne : 8,7 mois ) [ Castot A et al, 1991 ].

L'état de ces patients a nécessité une hospitalisation pour la moitié d'entre eux [ Noussenbaum G, 1990 ], et aucun décès n'a été enregistré.

La Figure 2 illustre bien l'évolution des cas en France ; comme pour la Figure 1, on constate une augmentation rapide du nombre de cas, puis une stagnation. Cependant, ces données peuvent être faussées dans le temps du fait du délai entre le début réel de la maladie chez les sujets concernés et le rapport de ces cas aux organismes chargés de la surveillance, aussi bien en France qu'aux Etats-Unis.

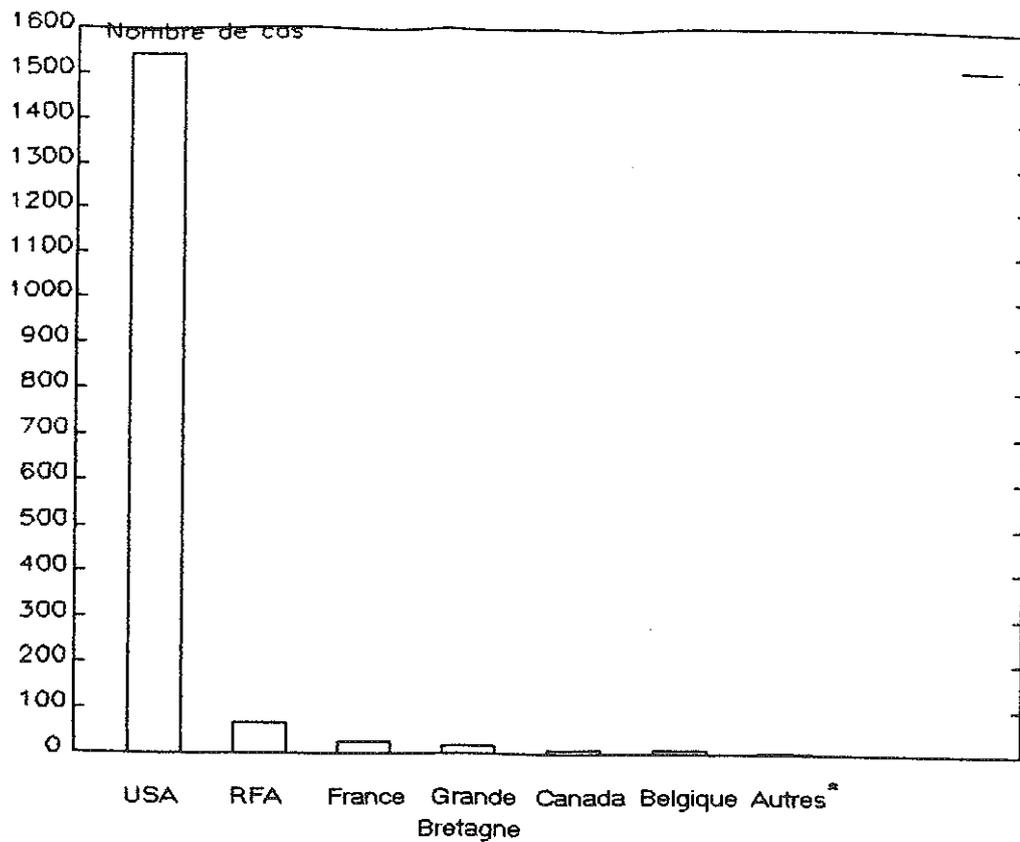
D'autre part, le petit nombre de cas rapportés en France ne reflète peut-être pas la réalité, du fait de critères trop stricts d'inclusion dans la définition du SEM, et d'un manque de sensibilisation du corps médical, aboutissant à une sous-notification des cas [ Castot A et al, 1991 ].



**FIG 2. Evolution du nombre de cas de SEM rapportés en France.**

En ce qui concerne les autres pays, plusieurs cas ont été également rapportés :

- 69 cas en République Fédérale d'Allemagne au mois de juin 90 [ Hertzman PA et al, 1991 ];
  - 17 cas en Grande-Bretagne au mois de décembre 90 [ Wright T, 1990 ] ;
  - 10 cas au Canada le 14 mai 90 [ Wilkins K, Wigle D, 1990 ]
  - 2 cas au Japon [ Chiba S et al, 1990 ] ;
  - 8 cas en Belgique [ Van Garsse LG, Boeykens PP, 1990 ] [ Castot A et al, 1991 ] ;
  - quelques cas en Suisse, Australie, Israël et au Yémen [ Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 1990 ].
- ( voir Figure 3 )



**FIG 3. Nombre de cas de SEM enregistré par pays.**

\* Quelques cas au Japon, en Suisse, Australie, Israël, et au Yémen (Non représenté ici).

## 2.) Epidémiologie

### a.) Résultats de la surveillance nationale instaurée aux Etats-Unis

Cette enquête effectuée par le CDC a permis d'obtenir des renseignements plus précis sur l'épidémiologie du SEM, à partir de 1075 cas répertoriés pour lesquels on disposait d'un dossier complet.

Tout d'abord, l'étude de la répartition géographique des cas a montré que les états de la côte ouest des Etats-Unis présentaient la prévalence la plus importante, ainsi que les états de New-York, de la Caroline du Sud et le Minnesota. Les taux les plus importants ont été trouvés au Nouveau-Mexique ( 26,2 cas par million ) et dans l'Oregon ( 21,6 cas par million ) [ Swygert LA et al, 1990 ].

D'autre part, on a pu constater que :

- comme en France, une forte proportion des malades ( 84% ) est de sexe féminin ;
- leur âge varie entre 4 et 85 ans ( moyenne : 49 ans ) ;
- le syndrome touche en priorité les sujets de race blanche.

( voir Tableau II )

## TABLEAU II

Caractéristiques de 1075 personnes présentant un SEM et répertoriées  
au CDC le 10 juillet 1990.

D'après Jama, le 3 octobre 1990, T 264, n° 13, p 1698-1703.

| Caractéristiques             | Nombre | %   |
|------------------------------|--------|-----|
| <u>SEXE:</u>                 |        |     |
| féminin                      | 893    | 84  |
| masculin                     | 175    | 16  |
| <u>RACE:</u>                 |        |     |
| blanche                      | 1026   | 99  |
| noire                        | 11     | 1   |
| autre                        | 6      | < 1 |
| <u>AGE:</u>                  |        |     |
| < 18                         | 8      | < 1 |
| 18 - 24                      | 5      | < 1 |
| 25 - 34                      | 126    | 12  |
| 35 - 44                      | 288    | 27  |
| 45 - 54                      | 294    | 28  |
| 55 - 64                      | 195    | 18  |
| > 64                         | 152    | 14  |
| <u>PRISE DE TRYPTOPHANE:</u> |        |     |
| oui                          | 1025   | 97  |
| non                          | 31     | 3   |

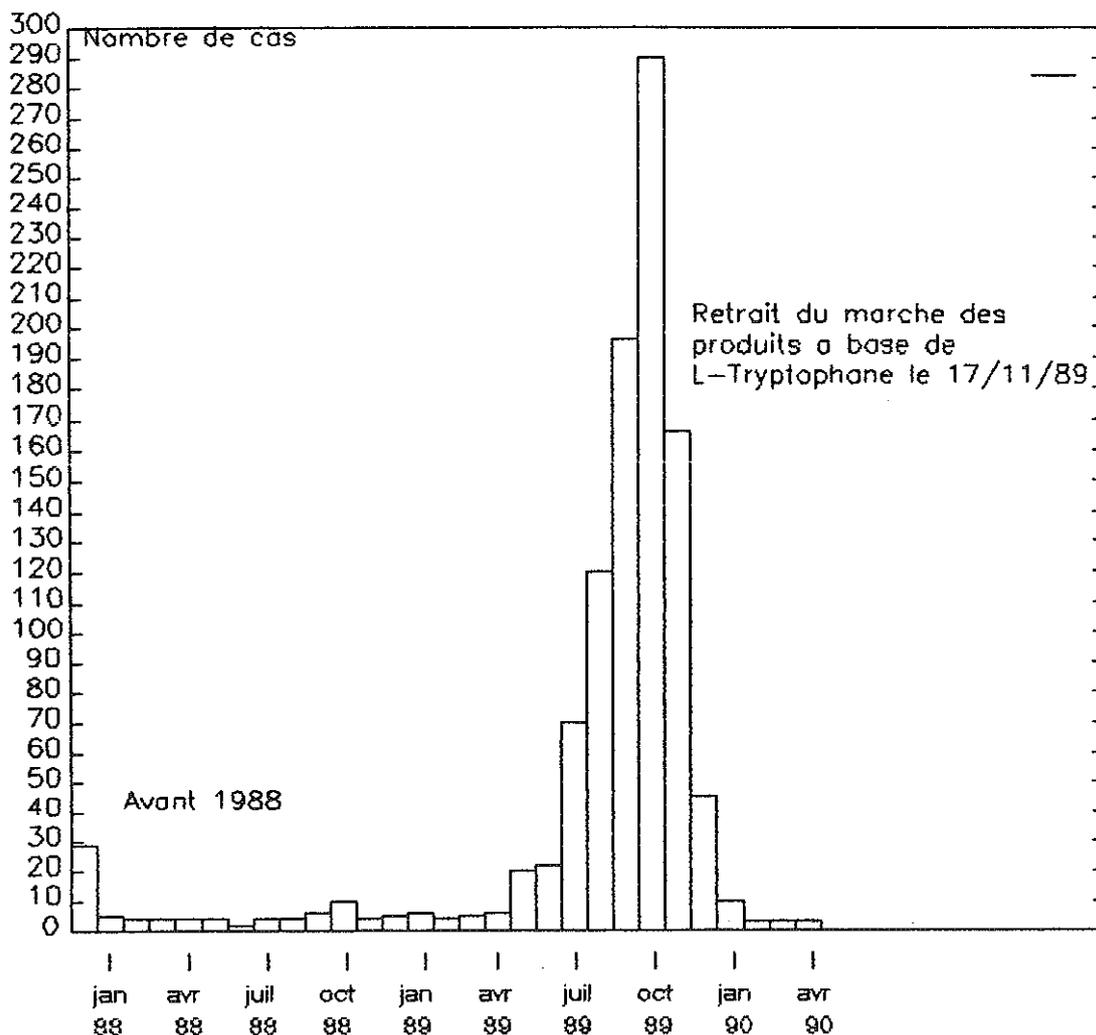
D'autre part, sur les 1055 patients pour lesquels de telles informations étaient disponibles, 959 ( 91 % ) ont vu leurs symptômes apparaître pendant ou après le mois de mai 1989 ( voir Figure 4 ). Un faible taux de patients a cependant développé la maladie avant le début de " l'épidémie " :

- 1 patient a vu ses symptômes apparaître en 1954 ;
- 1 autre en 1980 ;
- 1 en 1981 ;
- 4 en 1983 ;
- 2 en 1985 ;
- 4 en 1986 ;
- 13 en 1987 ;
- 39 en 1988 ;
- 31 en 1989 avant le mois de mai.

De plus, 1025 ( 97% ) d'entre eux avaient pris des préparations à base de L-Tryptophane avant le début des symptômes, à des doses variant de 10 mg à 15 g / jour, avec une moyenne de 1,899 g / jour. 7 patients ( 1% ) avaient pris moins de 250 mg / jour.

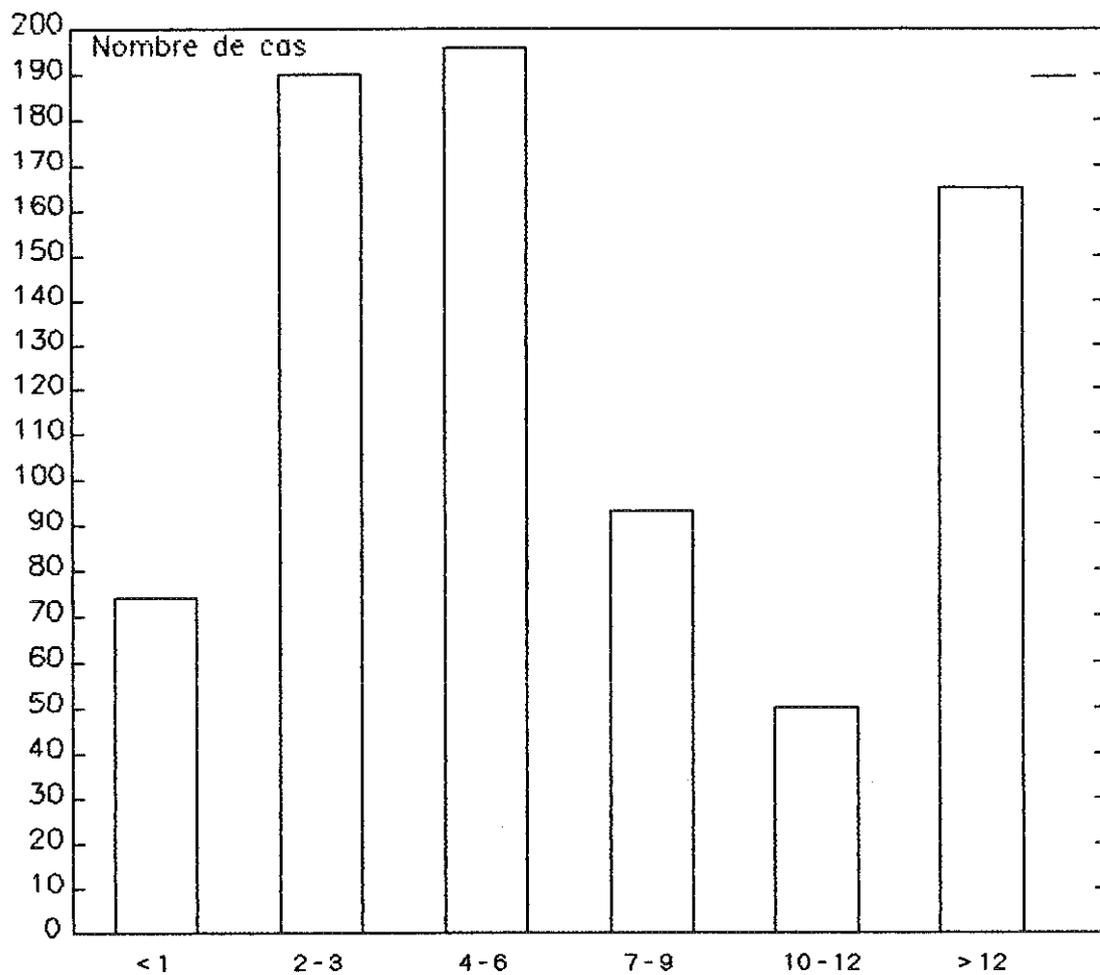
D'autre part, pour ces 1025 patients, on a pu calculer le temps de latence entre le début d'utilisation du L-Tryptophane et l'apparition des symptômes : ce délai varie de 0 à 3668 jours, avec une moyenne de 275 jours. 267 ( 35% ) ont développé la maladie 3 mois après le début de l'utilisation des produits, mais 166 ( 22% ) n'ont présenté les premiers troubles qu'au bout d'un an ( voir Figure 5 ).

La majorité des patients ( 88% ) prenait encore du L-Tryptophane au moment du déclenchement des symptômes. Pour les autres, le délai entre l'arrêt d'utilisation du L-Tryptophane et l'apparition de la maladie varie entre 1 et 2858 jours ( moyenne : 84 jours ), et, pour 76% d'entre eux, ce délai était inférieur à 1 mois ( voir Figure 6 ).



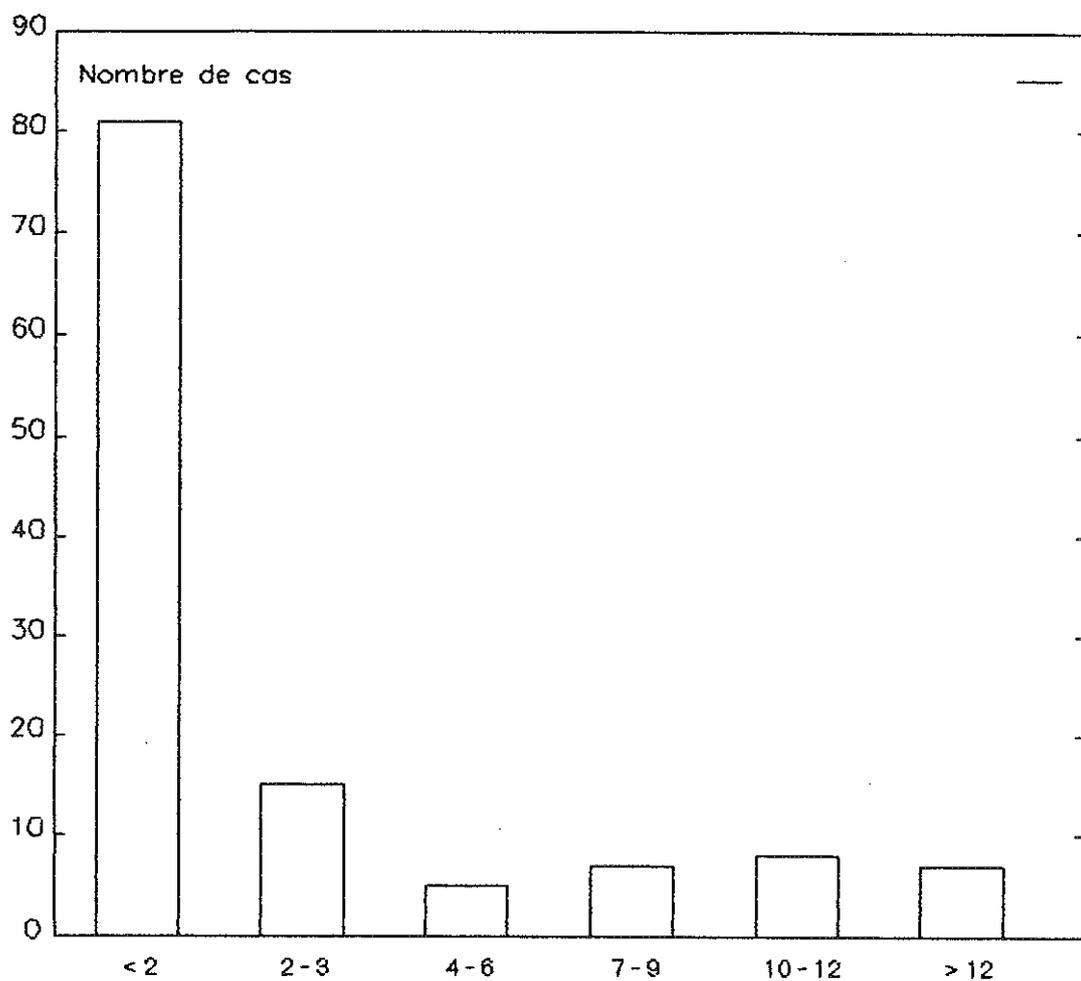
**FIG 4. Dates d'apparition du SEM par mois et année aux Etats-Unis.**

D'après Jama, le 3 octobre 1990, T 264, n° 13, p 1698-1703



**FIG 5. Temps de latence en mois entre le début d'utilisation du L-Tryptophane et l'apparition du SEM.**

D'après Jama, le 3 octobre 1990, T 264, n° 13, p 1698-1703.



**FIG 6. Délai en mois entre l'arrêt de la prise de L-Tryptophane et l'apparition du SEM.**

D'après Jama, le 3 octobre 1990, T 264, n° 13, p 1698-1703.

## b ) Interprétation

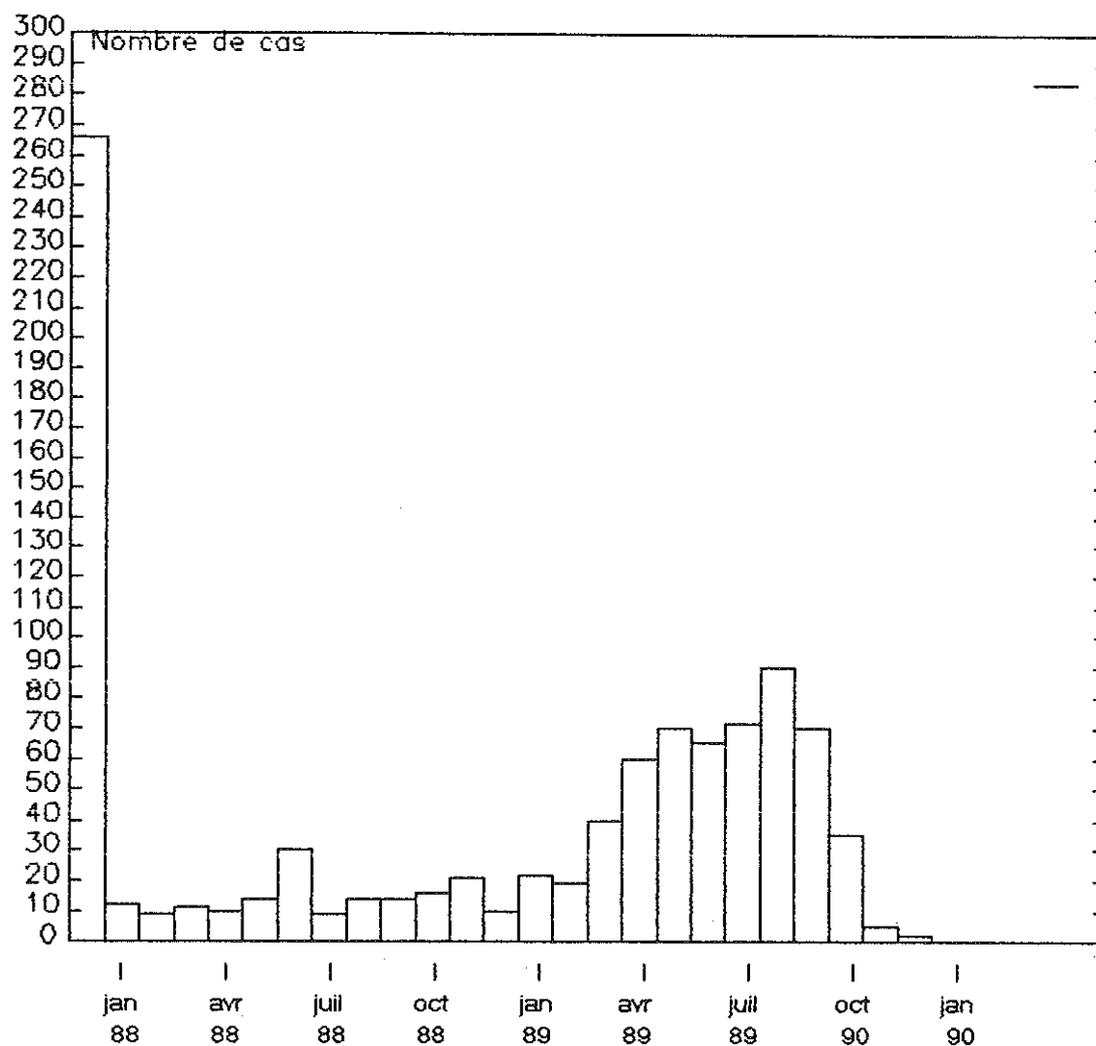
La répartition géographique de la maladie peut s'expliquer par celle de l'utilisation du L-Tryptophane. En effet, on a constaté que les habitants de la côte ouest des États-Unis consommaient proportionnellement plus de suppléments diététiques en général ( vitamines, oligo-éléments ... ) que les habitants d'autres régions [ Swygert LA et al, 1990 ].

Plus de 80% de ces consommateurs de suppléments alimentaires sont effectivement de race blanche, et 60% sont de sexe féminin, d'autant plus que les produits contenant du L-Tryptophane sont recommandés en cas de syndrome prémenstruel, mais aussi en cas d'insomnie ou de dépression, qui touchent essentiellement les femmes, surtout vers l'âge de 35 - 54 ans ( ce qui correspond bien à la moyenne d'âge touchée ).

Par ailleurs, on constate que la grande majorité des patients a développé la maladie vers la même période, avec un maximum de cas en octobre 1989 ( Voir Figure 1 ), ce qui montre bien le caractère " épidémique " de ce syndrome. Puis le nombre de cas a soudainement chuté après le retrait des produits à base de L-Tryptophane le 17 novembre 1989. Cependant, la forte augmentation des cas observés pendant l'été et l'automne 1989 paraît disproportionnée par rapport à l'augmentation de consommation des produits à base de L-Tryptophane ( voir Figure 7 ).

De plus, certains de ces patients prenaient ces produits depuis des années avant de développer la maladie ( les produits à base de L-Tryptophane sont vendus depuis 1974 aux États-Unis ) : or le début de leurs symptômes est apparu en même temps que pour les personnes consommant du L-Tryptophane depuis peu de temps.

Toutes ces constatations permettent donc de supposer que le SEM ne serait pas seulement dû à l'utilisation du L-Tryptophane lui-même, mais plutôt à la présence d'un contaminant ou d'une impureté dans les produits en contenant, ou à un changement récent dans le procédé de leur fabrication [ Walz Leblanc BAE, Inman RD, 1990 ].



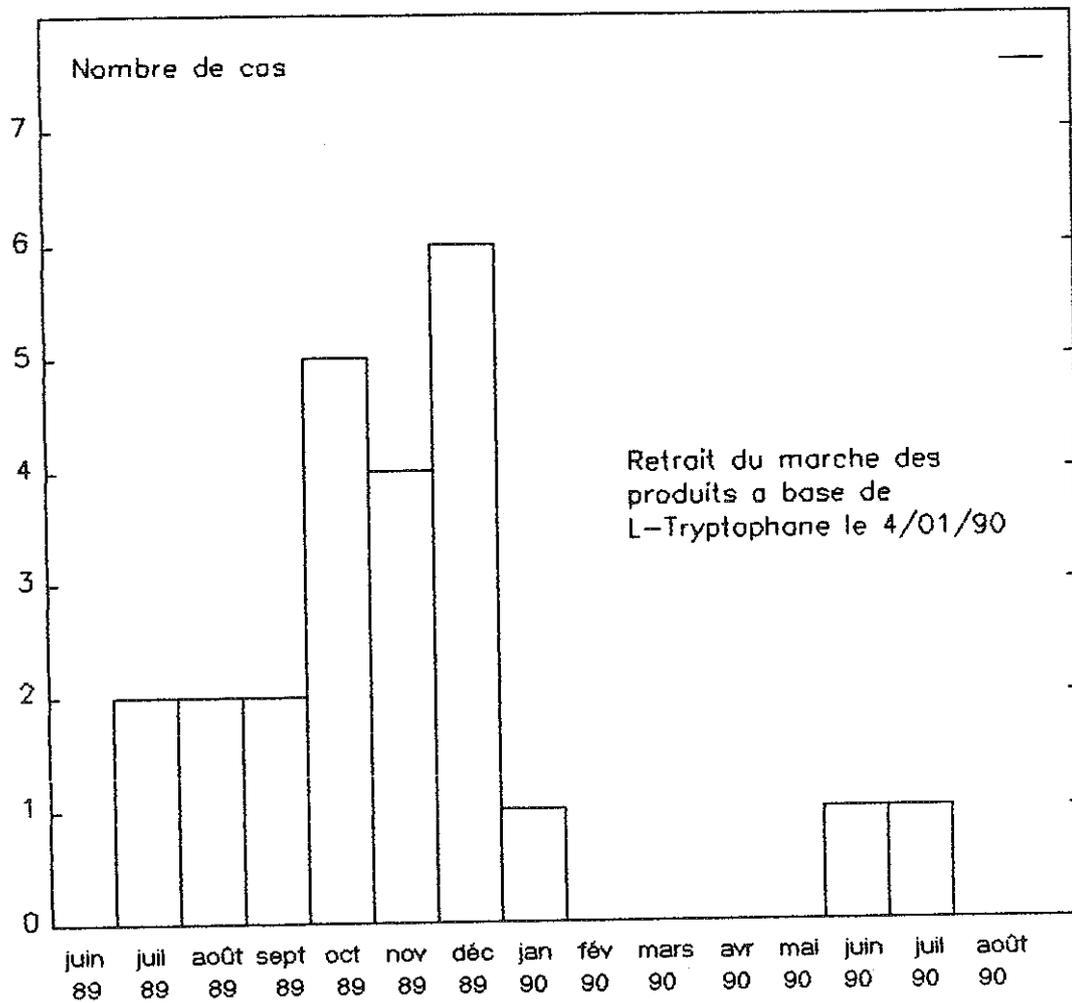
**FIG 7. Dates de début d'utilisation du L-Tryptophane chez des patients atteints de SEM aux Etats-Unis.**

D'après Jama, le 3 octobre 1990, T 264, n° 13, p 1698-1703.

NB : le " pic " observé ici avant janvier 88 correspond à l'ensemble des patients ayant commencé à consommer du L-Tryptophane avant cette date, sans distinction.

En ce qui concerne les cas français, on observe un pic analogue à celui de l'épidémie américaine pour le dernier trimestre de l'année 1989 ( voir Figure 8 ), avec une chute du nombre de cas après le retrait du marché des produits, et l'on n'a retrouvé aucun cas antérieur à cette année.

L'explosion de ce syndrome s'est donc effectuée simultanément en France et aux Etats-Unis, et ceci corrobore l'hypothèse de la responsabilité d'un contaminant dans les lots de L-Tryptophane.



**FIG 8. Dates d'apparition du SEM par mois et année en France.**

D'après *Thérapie*, 1991, T 46, n° 5, p 355-65.

## E - Recherche d'un contaminant

### 1) Première recherche effectuée par la fondation Mayo sur des comprimés de L-Tryptophane ayant été pris par des patients atteints de SEM

#### a) Méthodes

20 malades ont été examinés au Centre Médical Mayo : 18 entre le 9 novembre et le 18 décembre 1989, les 2 autres ayant été examinés avant. 19 d'entre eux présentaient toutes les caractéristiques du SEM tel que l'avait défini le CDC. Les capsules et comprimés de L-Tryptophane pris par ces patients et par des consommateurs sains recrutés dans plusieurs états ont été analysés et comparés à du L-Tryptophane "pur" synthétisé par la Compagnie Sigma, à St-Louis dans le Missouri [ Martin RW et al, 1990 ].

Des parties aliquotes ont été extraites et analysées par chromatographie liquide à haute performance, et les dérivés acétylés de ces extraits ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse et liquide et par spectrométrie de masse.

#### b) Résultats

Les chromatographies liquides et gazeuses et la chromatographie liquide à haute performance obtenues pour les comprimés suspects ont été comparées avec celles obtenues avec le L et D-Tryptophane "pur", utilisé comme référence standard. On n'a trouvé aucune différence sensible entre les deux. De même, on n'a retrouvé aucune substance absorbant les rayons ultra-violet à des concentrations de plus de 1 par million.

La chromatographie gaz-liquide du L-Tryptophane "pur" a mis en évidence 3 pics majeurs, tandis que celle des préparations suspectes en a présenté 5, que l'on a identifiés par spectrométrie de masse : ils correspondaient respectivement à l'ester méthylique d'acide palmitique, l'ester méthylique de l'acide stéarique, le N-acétyl Tryptophane et les esters méthyliques du N-acétyl Tryptophane et du N-diacétyl Tryptophane. Les proportions relatives de ces trois dérivés du L-Tryptophane étaient les mêmes que pour le L-Tryptophane "pur". Il n'a été observé aucune différence significative parmi les préparations suspectes, à part le taux d'acides gras. En conclusion, aucun contaminant majeur n'a été retrouvé dans ces produits.

## **2.) Mise en évidence de la responsabilité d'une même firme japonaise**

### **a) Etude cas-témoin effectuée dans l'Oregon**

58 cas de SEM ont été comparés à 30 témoins asymptomatiques recrutés par téléphone ( tirage au sort ) et à 63 témoins asymptomatiques qui avaient contacté volontairement les autorités sanitaires de l'Oregon, après la large information faite sur les accidents liés au L-Tryptophane [ Slutsker L et al, 1990 ].

On a constaté que parmi les cas, 22 ( 38% ) avaient été exposés à la même spécialité de L-Tryptophane, provenant du même lot ( lot A ), contre 2 des témoins recrutés par téléphone et 5 des témoins volontaires. Bien que cette association du SEM à une marque précise soit statistiquement significative, elle ne peut expliquer la survenue de " l'épidémie ", plus de la moitié des cas ( 36 sur 58 ) n'ayant pas été exposés à cette spécialité.

Les auteurs ont donc recherché plus loin : le L-Tryptophane vendu aux Etats-Unis est fabriqué au Japon par 6 entreprises différentes. Après importation, le produit passe par 3 ou 4

intermédiaires ( voir Figure 9 ). On n'a pas pu établir de lien entre les cas de SEM et un seul importateur, vendeur en gros, fabricant de comprimés, encapsuleur ou distributeur.

Cependant, en comparant 46 cas et 41 témoins, on a constaté que 45 malades ( 98% ) avaient consommé des produits manufacturés par la même firme X de fabrication japonaise ( voir Figure 9 ), le 46<sup>ème</sup> ayant consommé deux marques de L-Tryptophane pendant les 3 mois précédant sa maladie, puis seulement une au moment de l'enquête. Par comparaison, seulement 18 témoins sur 41 avaient pris des produits manufacturés par la firme X ( voir Figure 10 ).

Les auteurs ont ensuite comparé les dates de fabrication des produits manufacturés par la firme X et consommés, d'une part par les malades, et d'autre part par les témoins. Ils ont ainsi mis en évidence que 85% des produits provenant de la firme X et consommés par les malades avaient été fabriqués entre les mois de janvier et de mai 1989, contre 26% des produits consommés par les témoins et fabriqués par la même firme.

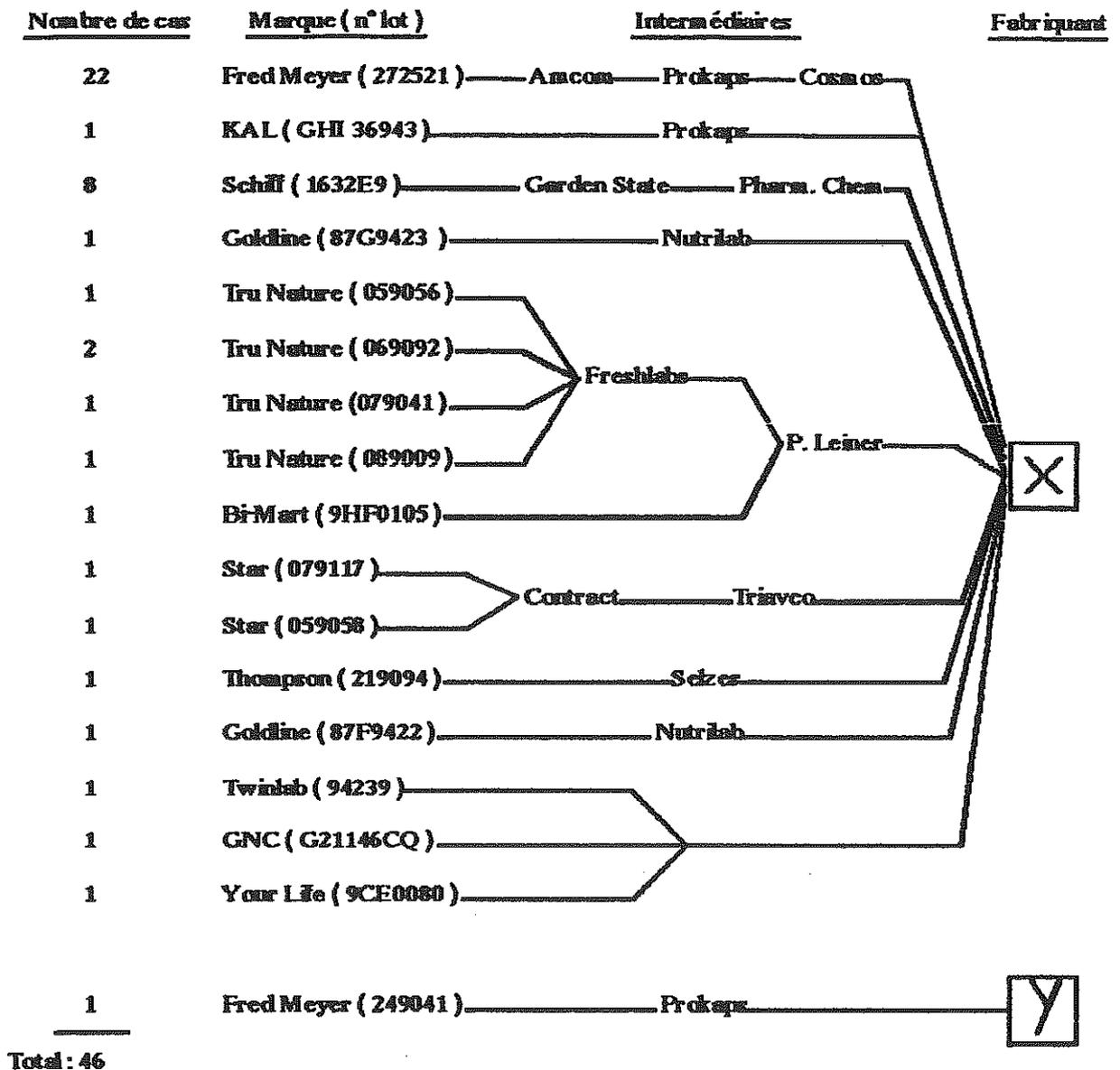


FIG 9. Chaînes de fabrication des différents lots de produits consommés par 46 patients atteints de SEM.

D'après JAMA, 11 juillet 1990, T264, n° 2, p 213-17.

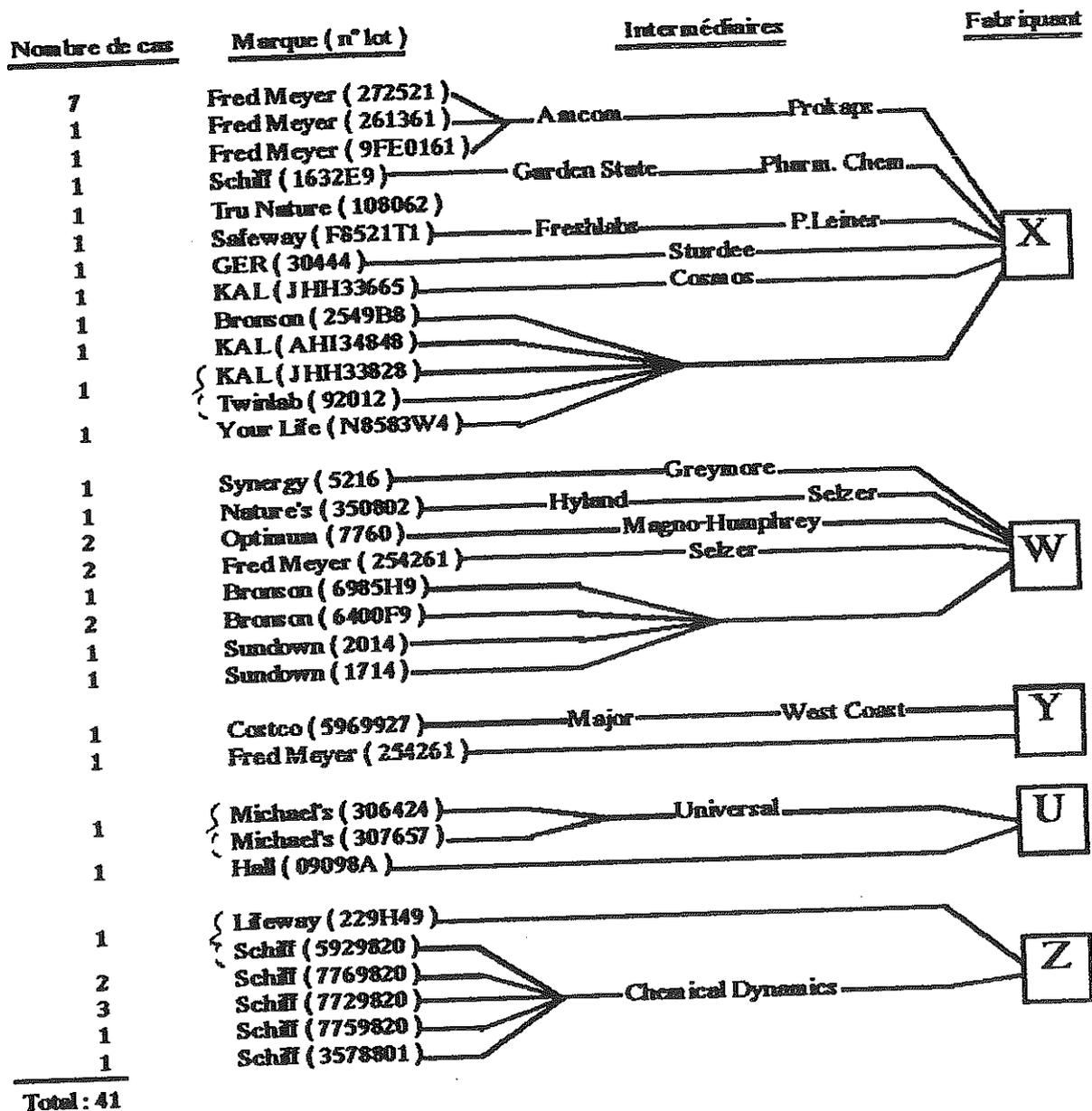


FIG 10. Chaînes de fabrication des différents lots de produits consommés par 41 témoins asymptomatiques.

D'après JAMA, 11 juillet 1990, T264, n° 2, p 213-17

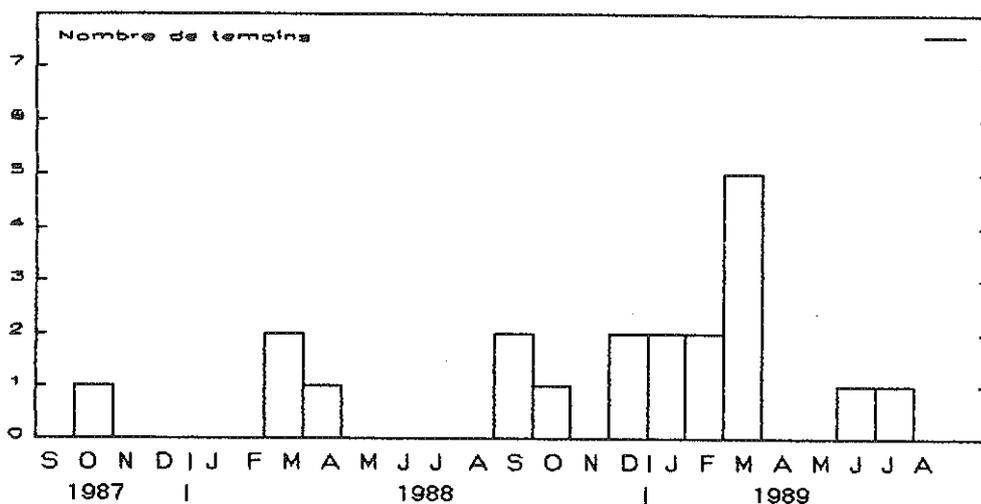
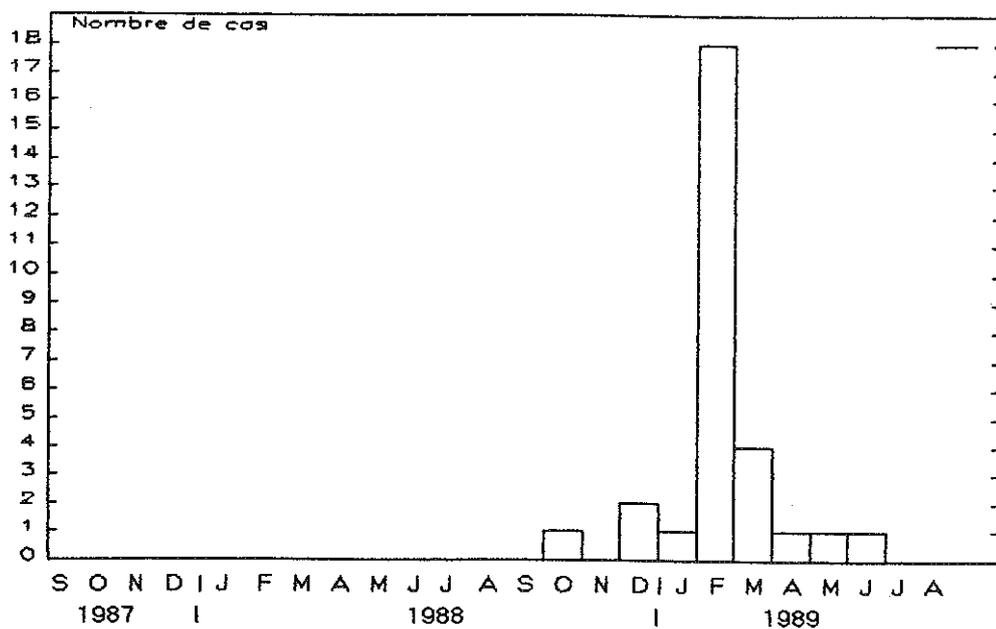
### b) Etude cas-témoin effectuée dans le Minnesota

Cette étude a été effectuée sur 30 cas de SEM pour lesquels la firme de production du L-Tryptophane était connue, comparés à 2 séries de témoins : 26 témoins asymptomatiques volontaires ayant consommé des produits à base de L-Tryptophane entre le 1<sup>er</sup> juin et le 15 novembre 1989, et 9 témoins recrutés par téléphone, présentant les mêmes caractéristiques. Les critères de sélection des 30 cas de SEM étaient :

- la prise de L-Tryptophane avant le début de la maladie ;
- lieu de résidence dans la région de Minneapolis et de St-Paul ;
- début de la maladie entre le 1<sup>er</sup> juin et le 15 novembre 1989 [ Belongia EA et al, 1990 ].

Pendant le mois où a débuté leur maladie, 29 malades ( 97% ) avaient consommé du L-Tryptophane manufacturé par une seule compagnie ( Showa Denko KK, Tokyo, Japon ), contre 5 ( 55% ) témoins recrutés par téléphone et 16 ( 61% ) témoins volontaires. De plus, on a constaté que la quantité de L-Tryptophane consommée par mois était plus importante et que la durée de traitement était plus courte pour les cas de SEM que pour les témoins : 40,5 g / mois pour les malades, contre 6 g / mois pour les témoins recrutés par téléphone et 15 g / mois pour les témoins volontaires, pendant une durée d'utilisation de 7 mois pour les malades contre 14 ( témoins recrutés par téléphone ) et 41 ( témoins volontaires ).

Le L-Tryptophane manufacturé par Showa Denko KK et consommé par les 29 malades et les 21 témoins a été produit entre octobre 1988 et juin 1989 ( voir Figure 11 ). On constate que les dates de fabrication pour les cas de SEM sont regroupées ( en particulier autour du mois de février 1989 ), alors que, pour les témoins, les dates de fabrication sont plus étalées.



**FIG 11. Mois de fabrication par Showa Denko KK des produits consommés par les témoins et les cas de SEM au moment du déclenchement de leur maladie.**

D'après New. Engl. J. Méd, le 9 août 1990, T 323, n° 6, p 357-65.

Rmq : un témoin avait consommé du L-Tryptophane manufacturé par Showa Denko KK en 1986 ( non représenté ).

Or des modifications dans le procédé de fabrication du L-Tryptophane ont été introduites vers cette époque chez ce fabricant, en particulier dans le lot produit entre décembre 88 et juin 89, appelé lot n° 44 [ Dillon JC, 1992 ].

Cette compagnie utilisait un procédé de fermentation par *Bacillus amyloliquefaciens*. En décembre 1988, elle a recours à une bactérie, transformée par génie génétique, chez laquelle on a inséré un gène codant pour une enzyme qui augmente la quantité de métabolites intermédiaires nécessaires à la synthèse du L-Tryptophane; ce gène provenant d'une souche bactérienne différente [ Dillon JC, 1992 ]. La nouvelle souche obtenue, appelée souche V, permettait ainsi d'augmenter le rendement de la production [ Kirkpatrick JB, 1991 ].

Plusieurs procédés de purification étaient utilisés, en particulier le contact avec de la poudre de charbon activé ( plus de 20 kg par bac pendant l'année 1988 ). Or, en 1989, cette quantité de charbon activé a été réduite à 10 kg [ Roberts L, 1990 ].

De plus, entre octobre 1988 et juin 1989, une partie de la production subissait une étape de filtration sur membrane par osmose inverse, pour éliminer les particules de poids moléculaire supérieur à 1000.

On voit donc que l'apparition du SEM coïncide avec un changement dans le procédé de fabrication des produits : une étude a montré une relation entre le développement du SEM et la consommation de L-Tryptophane fabriqué dans certaines conditions ( utilisation de la nouvelle souche V et de seulement 10 kg de charbon activé ). En effet, on a constaté que sur 12 cas de SEM ayant consommé des produits venant de Showa Denko KK :  
- 9 ( 75% ) avaient pris du L-Tryptophane purifié avec seulement 10 kg de charbon activé par bac, contre 3 ( 25 % ) témoins sur 12 ;

- 9 ( 75% ) avaient pris des produits fabriqués par l'intermédiaire de la nouvelle souche V, contre 4 ( 33% ) témoins sur 12.

Par contre, la filtration par osmose inverse n'a pu être associée significativement avec les cas de SEM [ Belongia EA et al,1990 ].

Ainsi, aux Etats-Unis on a pu mettre en évidence la responsabilité d'une firme de fabrication japonaise, Showa Denko KK. Mais qu'en est-il dans les autres pays ?

Au Canada, par exemple, où l'on a recherché la provenance de tous les produits ayant été associés à des cas de SEM, on a constaté que sur 16 cas, 14 avaient consommé du L-Tryptophane provenant des Etats-Unis. Sur les 2 cas restant, 1 avait consommé du L-Tryptophane préparé dans une pharmacie canadienne et d'origine inconnue; l'autre produit avait été exporté des Etats-Unis et distribué illégalement [ Gainor C,1990 ]. On n'a retrouvé aucun cas dû à l'utilisation du seul produit "légal" fabriqué et vendu au Canada depuis 1985 ( TRYPTAN ) [ Wilkins K, Wigle D, 1990 ].

En France, sur les 24 cas étudiés, 17 avaient consommé du L-Tryptophane de la même marque ( TRYPTOCALM ), 3 avaient consommé des préparations magistrales contenant du L-Tryptophane d'origine inconnue, 2 avaient consommé du VIT'ALL + TRYPTOPHANE et les 2 derniers avaient pris du KETOSTERIL, qui est un mélange d'acides aminés utilisé chez l'insuffisant rénal en complément du régime hypoprotidique ( voir Tableau IV p. 82 ). Ce médicament était importé de RFA et ne bénéficiait d'aucune autorisation de mise sur le marché en France [ Castot A et al, 1991 ]. En résumé, à part ces 2 derniers patients, tous avaient consommé des préparations diététiques de supplémentation alimentaire, dont la matière première était également importée du Japon [ Fallet C, 1992 ].

### 3 ) Analyse des lots suspects de L-Tryptophane

#### a ) Mise en évidence de contaminants

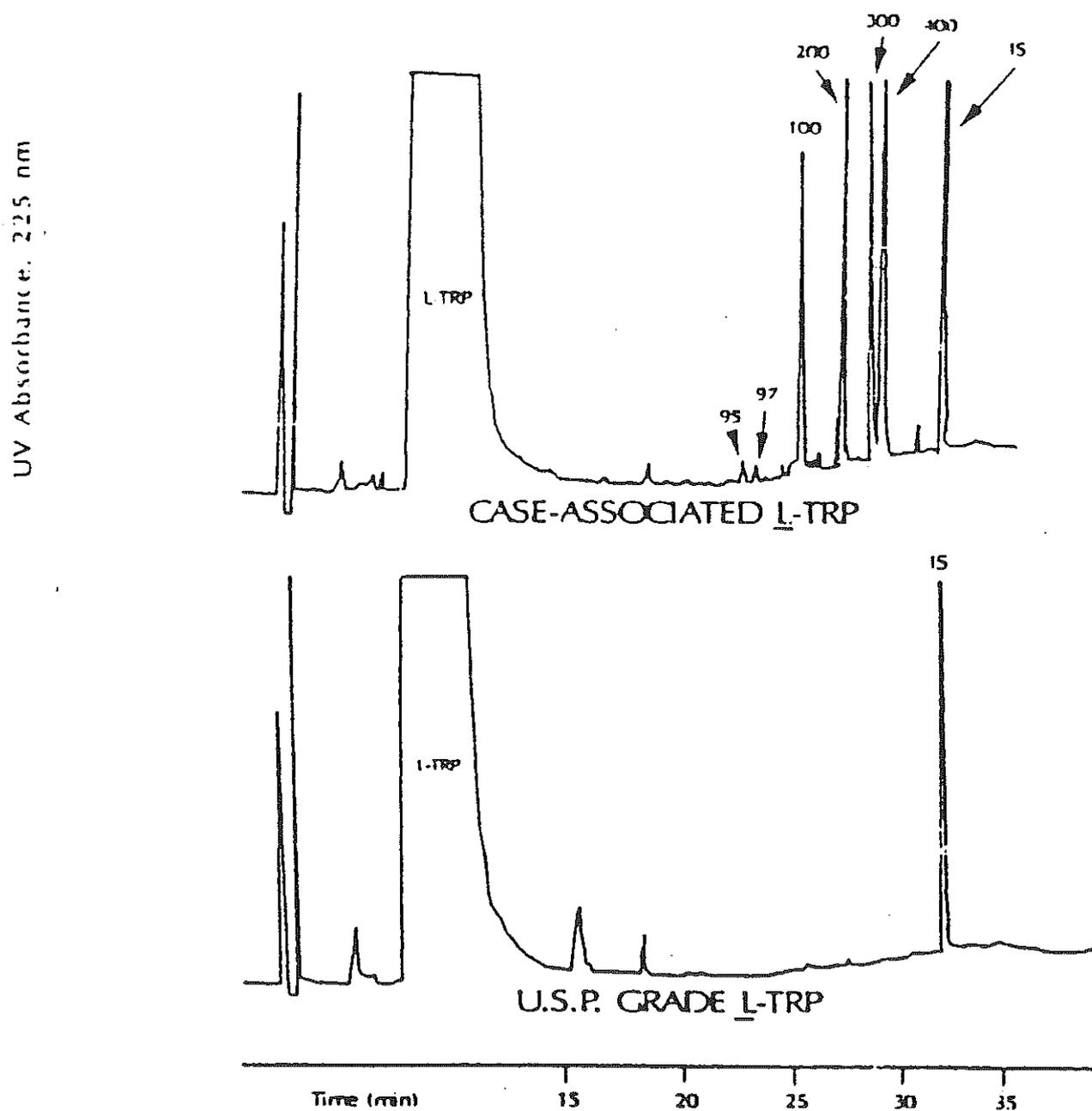
Tout d'abord, des études radiochimiques et des recherches sur 37 éléments inorganiques et sur toute importante contamination chimique ont été négatives, de même que des études microbiologiques : bien qu'une endotoxine ait été détectée dans certains lots, cette contamination n'a pas pu être associée à la maladie [ Hertzman PA et al, 1991 ]. Il a fallu l'utilisation de la chromatographie liquide à haute performance, à une sensibilité supérieure à celle utilisée par Martin RW ( Voir p. 35 ), pour trouver l'existence de contaminants [ Duffy J, 1990 ]. En effet, bien que le L-Tryptophane soit en général pur à plus de 98,5% ( toutes marques confondues ), on a retrouvé la trace de plus de 30 contaminants.

Les échantillons ont été préparés de la manière suivante: le L-Tryptophane contenu dans les comprimés, gélules, ou sous forme de poudre a été dissout dans de l'eau distillée désionisée ; en cas de substances insolubles, une centrifugation puis une filtration du surnageant a été effectuée. Puis on a procédé à la chromatographie liquide à haute performance, à un débit de 1 ml / mn, en utilisant 2 phases mobiles : une solution aqueuse à 0,1 % d'acide trifluoroacétique et une solution à 0,1 % d'acide trifluoroacétique dans 80 % d'acétonitrile et 20 % d'eau. Puis on a mesuré l'absorbance à 216 nm. Les constituants chimiques autres que le L-Tryptophane ont donc été caractérisés par leur pic d'absorbance, selon des temps de rétention différents de celui du Tryptophane. Tout pic caractérisé par au moins 0,01 unité d'absorbance a été pris en compte [ Belongia EA et al, 1990 ].

Plusieurs pics se retrouvaient dans tous les échantillons fabriqués par Showa Denko KK ( voir Figure 12 ) mais la comparaison des différents pics entre les lots suspects et les lots

"témoins" a mis en évidence la présence en particulier d'un pic, appelé pic E ou pic 97, et qui semble significativement associé avec les cas de SEM : on l'a retrouvé dans 9 cas sur 12 ( 75% ) contre 3 cas-témoins sur 11 ( 27% ), lors de l'étude cas-témoin effectuée au Minnesota [ Belongia EA et al, 1990 ].

D'autres pics ( voir Figure 12 ), semblent également être liés au SEM [ Centers for Disease Control, 1990 ]. Parmi eux, on a pu identifier des dérivés indoliques, des  $\beta$ carboline ( dont nous reparlerons par la suite ), et la bacitracine, provenant probablement du Bacillus utilisé dans le procédé de fermentation [ Akashiba T et al, 1982 ]. Cependant il est possible que ces pics "candidats" ne soient que des marqueurs du véritable agent responsable. Il se peut aussi que l'agent responsable n'absorbe pas dans cette gamme UV, ou soit masqué derrière un autre pic, en particulier celui, très large, du L-Tryptophane [ Raphals P, 1990 ].



**FIG 12. Comparaison des chromatographies des lots suspects ( en haut ) et des lots témoins ( en bas ).**

D'après Cah. Nutr. Diét, T 27, n° 2, p 90-4.

Or on a constaté que la présence du pic E était en étroite relation avec le changement de fabrication intervenu récemment ( concernant en particulier le lot n° 44 ), c'est-à-dire l'utilisation de la nouvelle souche V de *Bacillus amyloliquefaciens*, de 10 kg de charbon activé par bac au lieu de 20 kg, et de la filtration partielle par osmose inverse, lors de l'étude cas-témoin effectuée au Minnesota [ Belongia EA et al, 1990 ] ( voir Tableau III ).

Pour le seul malade qui avait consommé du L-Tryptophane provenant d'une autre compagnie ( Mitsui Toatsu Chemicals ), on a constaté également la " présence " du pic E, avec une chromatographie sensiblement similaire à celles obtenues pour la compagnie Showa Denko KK, alors que les autres chromatographies obtenues pour les autres échantillons provenant de Mitsui Toatsu Chemicals étaient différentes et ne présentaient pas de pic E.

Enfin, on peut noter que le pic E était " présent " dans les échantillons produits avant 1989, mais plus faiblement ; l'importance de ce pic dans les lots a ensuite fortement augmenté entre mars et juin 1989 [ CDC, 1990 ].

En conclusion, on peut donc supposer que le SEM est dû à la présence d'un certain contaminant, appelé pic E, dont la quantité a augmenté récemment dans les lots, à la suite d'un changement dans le procédé de fabrication, en particulier le changement de souche bactérienne et la diminution de la quantité de charbon activé utilisé pour purifier. En effet, il est probable qu'une partie du contaminant ait été absorbée par le charbon activé auparavant, et, lors de la diminution de 20 à 10 kg par bac, ce contaminant s'est donc retrouvé en plus grande quantité dans le lot n° 44. Mais cela n'explique pas comment cet agent a été introduit dans les produits.

Cependant, des études menées par la compagnie ont montré que les caractéristiques biochimiques et physiologiques de la

nouvelle souche de *Bacillus amyloliquefaciens* ne différaient pas de celles des souches précédentes [ Belongia EA et al, 1990 ]. Il se peut donc que le changement de souche ne soit pas à l'origine de la production de l'agent étiologique. D'un autre côté, on n'a pas pu montrer que la filtration partielle par osmose inverse était un facteur de risque significatif dans les lots suspects, mais il est difficile de mettre en évidence une contribution indépendante de cette étape de fabrication, qui est étroitement liée aux autres techniques de production : on peut simplement dire que si cette filtration contribue au risque de SEM, sa signification est mineure par rapport à la quantité de charbon ou à la nature de la souche bactérienne.

Par ailleurs, on a observé un cas de SEM survenu avec du L-Tryptophane fabriqué par la compagnie Mitsui Toatsu Chemicals, et la chromatographie était similaire à celles trouvées pour la compagnie Showa Denko KK, dont la présence du pic E. Il se peut qu'une erreur d'information concernant la marque du produit ait été commise, mais d'un autre côté on ne peut affirmer que les procédés de fabrication employés par les autres compagnies ne puissent eux aussi entraîner la " présence " du pic E dans les produits. En effet, bien qu'aucun cas n'ait été clairement attribué à une autre compagnie, on ne sait pas si l'agent étiologique est vraiment spécifique des procédés de fabrication de Showa Denko KK.

Enfin, on peut constater que la " concentration " du pic E dans la poudre de L-Tryptophane est très faible, bien que différant selon les bacs de fermentation : Showa Denko KK emploie une série de filtrations, cristallisations et des méthodes de séparation permettant d'obtenir une poudre pure à 99,6%, ce qui est supérieur aux normes standard spécifiées par la Pharmacopée des Etats-Unis ( XXI<sup>e</sup> édition ) et qui sont de 98,5% de produit pur [ Belongia EA et al, 1990 ]. On peut donc noter la grande activité biologique de ce contaminant : son taux dans les lots incriminés a été estimé à 0,01% [ CDC, 1990 ].

### TABLEAU III

Analyse des conditions de fabrication et recherche du pic E dans 45 lots de L-Tryptophane manufacturés par Showa Denko K.K.

D'après The New Engl.J.Med, 9 août 1990, T 323, n° 6, p 357-65.

| Conditions de fabrication            | Pic E          |               |
|--------------------------------------|----------------|---------------|
|                                      | présent (n=23) | absent (n=22) |
| <u>Poudre de charbon activé</u>      |                |               |
| 10 kg / bac                          | 20             | 4             |
| > 20 kg / bac                        | 3              | 18            |
| <u>Bacillus amyloliquefaciens</u>    |                |               |
| souche V                             | 23             | 2             |
| autres souches                       | 0              | 20            |
| <u>Filtration par osmose inverse</u> |                |               |
| partielle                            | 9              | 3             |
| pas de filtration                    | 14             | 19            |

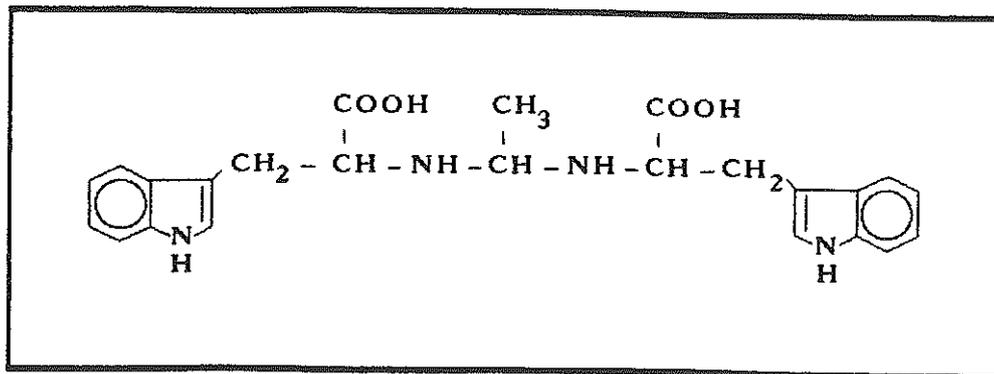
Dans ce tableau, on voit bien la corrélation entre la présence du pic E, l'utilisation de la nouvelle souche et la diminution de quantité de charbon. Par contre, il n'y a pas de relation significative avec la filtration par osmose inverse.

## b ) Analyse de la structure chimique du pic E

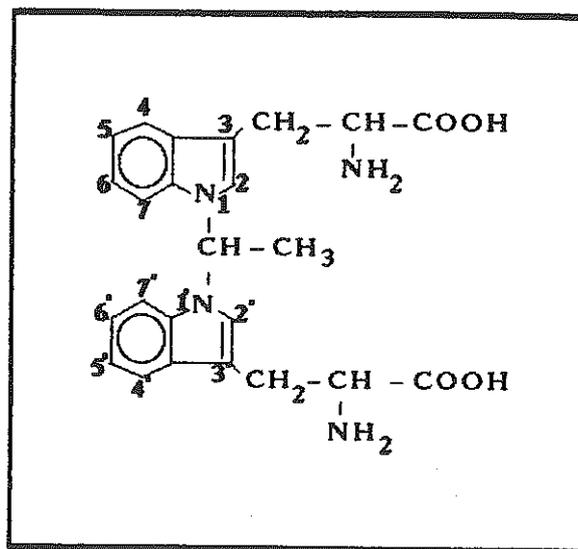
Par résonance magnétique nucléaire, on a pu mettre en évidence que le pic E était un dérivé du L-Tryptophane. La chromatographie liquide à haute performance, combinée à la spectrométrie de masse, a permis de déterminer son poids moléculaire, qui est de 435,2041, et sa formule, qui est  $C_{24}H_{27}N_4O_4$ . Ceci indique que le pic E " contient " deux molécules de L-Tryptophane et un groupement  $C_2H_2$  [ Mayeno AN et al, 1990 ]. On a d'abord supposé que sa structure chimique était celle de l'acétaldéhyde de di L-Tryptophane, mais des études chimiques et spectrales ont ensuite montré que le pic E était en fait le 1,1'-éthylidènebis ( L-Tryptophane ) ( voir page suivante ) [ Smith MJ et al, 1991 ] [ CDC. Update, 1991 ].

Ce composé a pu ensuite être synthétisé à partir de L-Tryptophane et d'acétaldéhyde, ce qui a permis de confirmer cette structure. On a également constaté que cette substance se décomposait rapidement en L-Tryptophane et en un dérivé biologiquement très actif, une  $\beta$  carboline, plus exactement l'acide 1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro  $\beta$  carboline 3-carboxylique, sous l'action d'une solution acide simulant les sucs gastriques ( voir page suivante ) [ Kazunori S, 1990 ] .

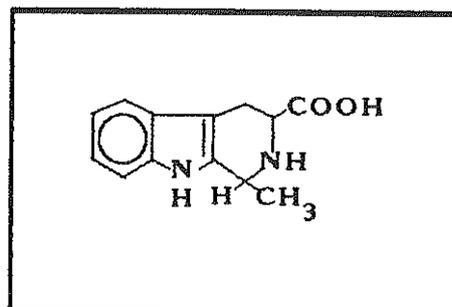
Actuellement, plusieurs études concernant les effets biologiques et la relation structure-activité du 1,1'-éthylidènebis ( L-Tryptophane ) sont en cours, en particulier l'évaluation sur des rats Lewis [ Crofford LJ et al, 1990 ]. En effet, l'administration de L-Tryptophane contaminé chez ces rats a provoqué une inflammation et un épaissement tissulaire caractéristiques du SEM, alors que d'autres rats à qui l'on a donné du L-Tryptophane non contaminé n'ont développé aucun symptôme [ Raub W, 1991 ]. Ce modèle animal pourrait également permettre de mieux comprendre la physiopathologie du SEM.



Acétaldéhyde de di L-Tryptophane



1,1'-éthylidènebis [ L-Tryptophane ]



Acide 1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro  
βcarboline-3carboxylique

**CHAPITRE II -  
RAPPELS SUR LE TRYPTOPHANE**

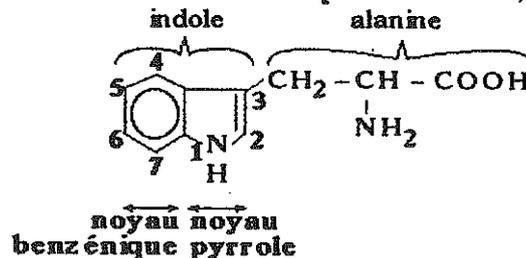
\*\*\*\*\*

## A - Généralités

### 1) Structure

Le Tryptophane a été isolé pour la première fois par Hopkins FG et Cole SW en 1901. C'est l'un de ces acides aminés, dits "essentiels", dont l'organisme des vertébrés ne sait opérer la synthèse. Il comprend en effet, entre autres, un cycle benzénique, dont la formation reste du domaine exclusif des micro-organismes et des végétaux. Sa formule est  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ , son poids moléculaire : 204,23 g.

Il est formé d'un noyau indole, lui-même résultant de l'union d'un cycle benzénique et d'un hétérocycle pyrrole, noyau sur lequel est substituée en C<sub>3</sub> une chaîne latérale alanine, qui confère à l'ensemble sa qualité d'acide aminé [ Labadie P, 1980 ].



La configuration du Tryptophane, comme celles de tous les acides aminés naturels, est rattachée à la série L.

### 2) Besoins en Tryptophane

Le Tryptophane est fourni en grande partie par les protéines alimentaires, soit directement, soit sous forme d'acide indolpyruvique qui conduit au Tryptophane par transamination. De très petites quantités sont formées au niveau de l'intestin par synthèse bactérienne [ Jouve I, 1985 ].

Un régime équilibré apporte suffisamment de Tryptophane, mais un régime constitué exclusivement de céréales est à l'origine de nombreux cas de carence en Afrique Centrale, Chine et Inde [ Dessein L, 1986 ]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les besoins minimaux sont de 17 mg / kg / jr chez le nourrisson, 12,5 mg / kg / jr chez l'enfant de 2 ans, 4 mg / kg / jr chez l'enfant de 10 ans et 3,5 mg / kg / jr chez l'adulte [ OMS, 1986 ].

Le Tryptophane est ingéré sous forme de protéines et il doit être libéré au cours de la digestion dans l'estomac puis dans l'intestin afin d'être absorbé au niveau intestinal, grâce à un système de transport commun à tous les acides aminés neutres ( Tyrosine, Valine, Leucine, Isoleucine, Phénylalanine ). Ce système de transport actif est saturable, stéréospécifique et sodium dépendant.

### 3 ) Circulation plasmatique

La majorité du Tryptophane ( 80% ) est liée à l'albumine plasmatique ( contrairement aux autres acides aminés ), la fraction résiduelle étant libre et échangeable. L'importance physiologique de cette liaison est grande car seule la forme libre ( 20% ) est disponible pour les différentes voies métaboliques. Le taux plasmatique de Tryptophane est très faible : 0,44 à 0,57 mg / 100 ml.

De plus, cette liaison protéique étant saturable, une augmentation de la quantité de Tryptophane ingéré conduit à un taux de Tryptophane libre plasmatique d'autant plus élevé [ Houpt JB, 1990 ].

#### 4 ) Traversée de la barrière hémato-encéphalique et de la membrane neuronale

Le système de transport au niveau cérébral est un système commun aux acides aminés neutres ; il est stéréochimique, actif, très rapide et indépendant du taux de sodium. La stéréospécificité du transport cellulaire des acides aminés neutres entraîne une compétition entre eux. Le passage de la barrière hémato-encéphalique ( BHE ) est lentement saturé. Cependant, certains auteurs pensent qu'il existe, à côté de ce mécanisme actif, un processus passif du passage du Tryptophane, non affecté par les autres acides aminés neutres et donc directement dépendant du taux de Tryptophane libre plasmatique [ Dessein L, 1986 ].

Au niveau de la membrane neuronale cérébrale, le passage est de haute affinité, vite saturable, sodium dépendant et relativement spécifique pour les précurseurs des mono-amines ( Tryptophane et Tyrosine ). Il est donc peu affecté par les autres acides aminés.

La concentration cérébrale du Tryptophane dépend de nombreux facteurs :

- certains auteurs accordent une grande importance au mécanisme de compétition entre le Tryptophane et les autres acides aminés neutres, mais parallèlement il est protégé de l'élimination par sa liaison à l'albumine, alors que les autres sont éliminés rapidement ;
- le transport sang-cerveau ne suit pas passivement le taux de Tryptophane libre plasmique : le rapport Tryptophane cérébral / Tryptophane plasmatique n'est pas constant, il diminue lors d'un apport massif de Tryptophane [ Hamon M et al. 1974 ] ;
- des variations d'utilisation périphérique du Tryptophane auraient des conséquences sur la concentration cérébrale du Tryptophane ; en particulier, la Tryptophane-pyrrolase,

très active au niveau hépatique, régulerait la synthèse de sérotonine: si son activité diminue, il y a augmentation de la disponibilité du Tryptophane circulant et si elle augmente, il y a diminution du pool de Tryptophane circulant [ Poitou P, Boulu R, 1977 ]. De plus la kynurénine et ses métabolites s'opposeraient à la pénétration du Tryptophane dans la cellule cérébrale.

- enfin, les facteurs qui libèrent le Tryptophane de sa liaison à l'albumine augmenteraient sa disponibilité pour le cerveau [ Poitou P, Boulu R, 1977 ].

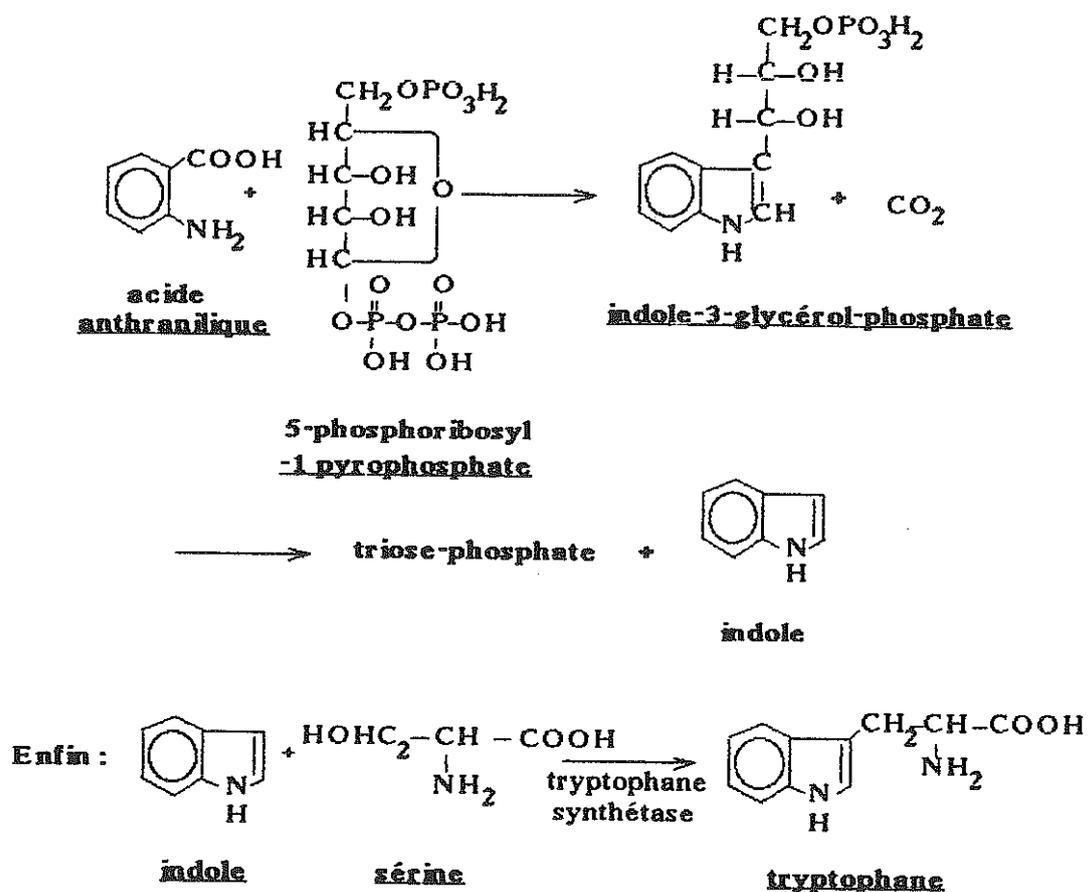
## 5 ) Elimination du Tryptophane

Le Tryptophane est filtré au niveau glomérulaire, puis réabsorbé pour une grande part dans le tube contourné proximal. Une faible partie du Tryptophane est éliminée dans les urines à un taux de 20 mg / 24 h [ Polonovski M, 1977 ].

## B - Séquences métaboliques

### 1) Biosynthèse du Tryptophane chez certains micro-organismes

Les étapes ( simplifiées ) de cette biosynthèse chez *Escherichia coli*, *Neurospora crassa* et *Bacillus subtilis* sont les suivantes :



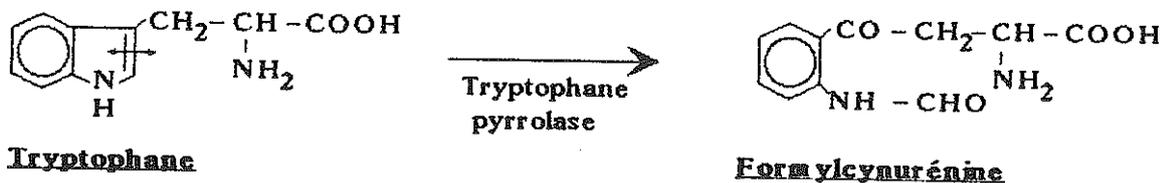
C'est cette voie de synthèse qui est utilisée lors de la production industrielle du L-Tryptophane [ Javillier M et al, 1972 ] [ Boulanger P et al, 1981 ]. En particulier, la société japonaise Showa Denko KK utilise un procédé de fermentation par *Bacillus amyloliquefaciens*.

## 2.) Métabolisme normal

Qu'il provienne directement de l'absorption digestive, ou qu'il ait, entre-temps, contribué à l'édification de protéines ( pour 80 à 90 % ), le Tryptophane libre fait l'objet d'engagements irréversibles vers des voies de significations physiologiques fort différentes. Les unes ( voie de l'acide indole-acétique et de l'indoxyle ) conduisent à une banale élimination urinaire ; celle de la sérotonine ( pour 2 % ) aboutit à une importante amine. Enfin, celle de la cynurénine ( pour 8% ) se termine : soit par une totale dégradation avec une élimination du carbone sous forme de CO<sub>2</sub>, soit par la restructuration en vitamine PP et formation des pyridines nucléotides ( NAD et NADP ).

### a.) Voie de la cynurénine

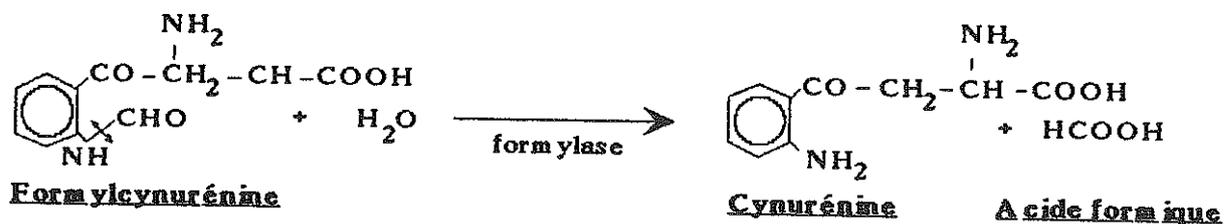
Tout commence par l'ouverture du noyau pyrrole, pour former la formyl-cynurénine :



Cette conversion est contrôlée par une Tryptophane-pyrrolase essentiellement hépatique en présence de thiamine( Vitamine B1 ), dont la plus ou moins grande activité oriente irréversiblement vers cette voie une plus ou moins grande quantité de Tryptophane circulant. Aussi la voie de la cynurénine se trouve-t-elle en compétition avec l'activité des autres voies métaboliques, celle de la sérotonine entre autres, qui sont dépourvues de régulations autonomes. C'est ainsi, par exemple, que l'hyperactivité de cette pyrrolase chez les éthyliques est en corrélation avec une diminution des teneurs cérébrales en sérotonine [ Labadie P, 1980 ].

La régulation de l'activité de la Tryptophane-pyrrolase est complexe : elle est inhibée, grâce à un rétro-contrôle négatif, par plusieurs dérivés de l'acide nicotinique, y compris le NADPH [ Martin DW et al, 1985 ]. Elle dépend aussi de plusieurs hormones: son activité est augmentée par les gluco-corticoïdes et les estrogènes et inhibée par la testostérone.

Puis la formylcynurénine conduit à la cynurénine, acide aminé aromatique, en présence de riboflavine ( Vitamine B2 ) :



La majeure partie de la cynurénine est alors oxydée pour donner la 3-hydroxycynurénine. A partir de là, plusieurs métabolisations sont possibles :

- rupture de la chaîne latérale donnant naissance à l'acide anthranilique et 3-hydroxyanthranilique, en présence de cynuréninase dont le cofacteur est le phosphate de pyridoxal ( Vitamine B6 ) ;
- réaction de transamination puis transformation cyclique conduisant à des dérivés de structure quinoléique : l'acide cynurénique et l'acide xanthurénique.

La Vitamine B6 intervient comme cofacteur des transaminases nécessaires à cette réaction, mais la cynuréninase est la plus sensible à un déficit en Vitamine B6, ce qui explique l'élimination urinaire accrue d'acide xanthurénique et cynurénique, après charge en Tryptophane lors d'une carence en Vitamine B6 [ Shapira G, 1977 ]. La Figure 13 récapitule les différentes étapes de la voie de la cynurénine.

A partir de l'acide 3-hydroxyanthranilique, sont formés :

- pour 95%, de l'acide glutarique, lui-même scindé en 2 acétates, qui sont dégradés en  $\text{CO}_2$  par le cycle tricarboxylique ;

- pour 5%, de l'acide nicotinique, dont l'amide n'est autre que la Vitamine PP. C'est cette dernière qui est intégrée dans l'édification des pyridines nucléotides ( NAD et NADP ).

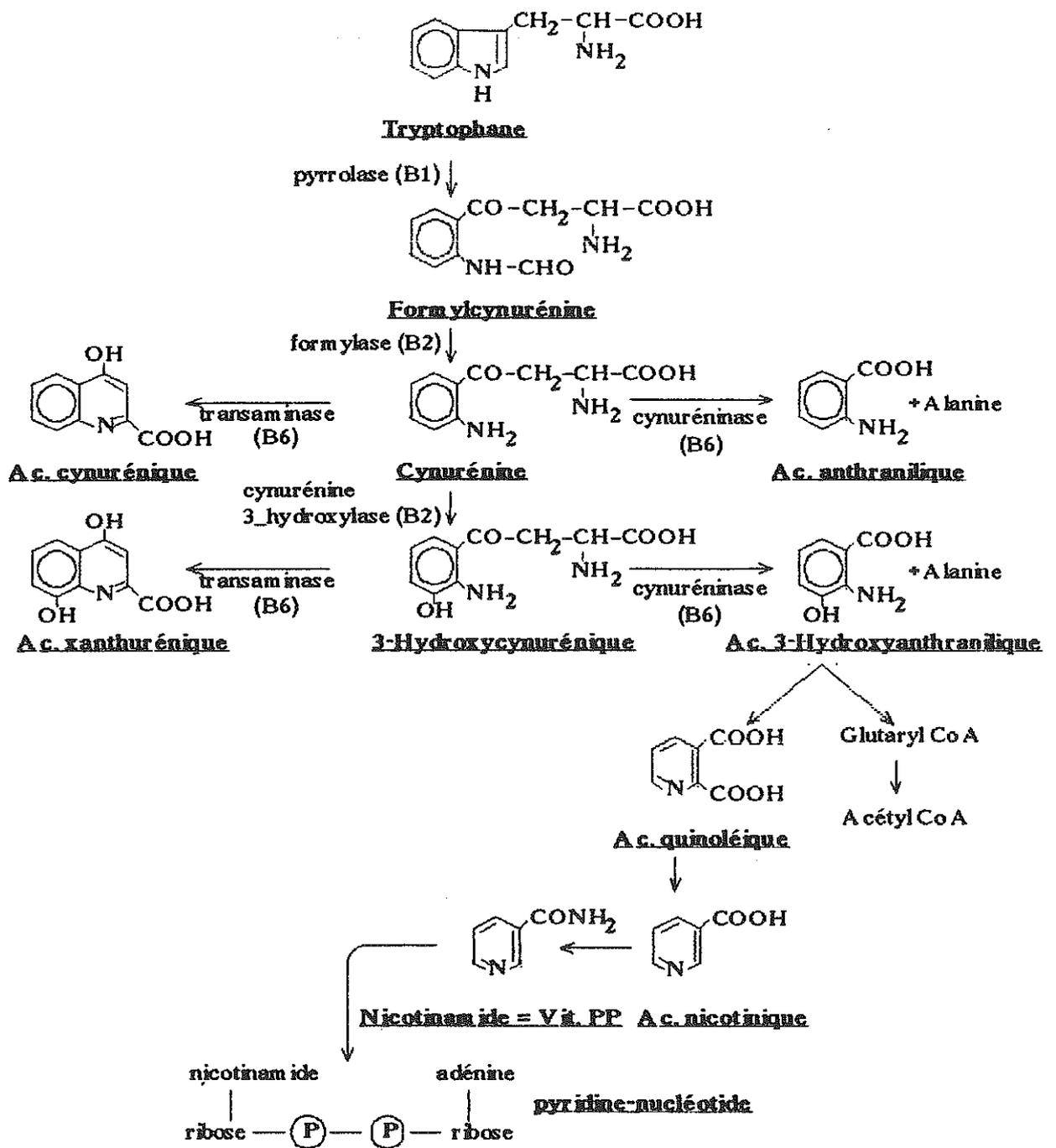


FIG 13. Dégradation du Tryptophane par la voie de la cynurénine.

## b ) Voie de la sérotonine

Cette voie est prépondérante dans la cellule cérébrale. En effet, la sérotonine ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, elle ne provient que du Tryptophane cérébral. Il y a tout d'abord une oxydation du Tryptophane en 5-hydroxy-Tryptophane par la Tryptophane hydroxylase, puis une décarboxylation en 5-hydroxytryptamine, ou sérotonine. L'activité de la Tryptophane hydroxylase n'étant jamais saturée, l'entrée dans cette voie n'est pas contrôlée par une étape limitante, mais par le seul apport en Tryptophane. En fait, c'est probablement la plus ou moins grande activité compétitive de la pyrrolase hépatique qui conditionne les possibilités d'engagement dans cette voie.

La sérotonine est élaborée par les cellules argentaffines de la muqueuse du grêle, des voies biliaires et des canaux excréteurs du pancréas. De là, elle se fixe sur les plaquettes dans une proportion d'environ 90%. Elle est également élaborée par certaines formations du système nerveux central, où elle joue le rôle de neuromédiateur, mais sans diffuser hors des systèmes neurones-synapses.

En fait, les cellules élaboratrices de sérotonine sont incluses dans un système diffus de cellules dites APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), disséminées en de nombreux points de l'organisme, et pouvant capter et décarboxyler les structures à groupement amino-acide (sérotonine mais aussi dopamine et catécholamines). Ces cellules se rencontrent dans les muqueuses digestives, le poumon, l'anté-hypophyse, la thyroïde, le pancréas endocrine et constituent également le système chromaffine de la médullosurrénale.

Comme pour les autres amines biogènes, la sérotonine est dégradée par une mono-amine-oxydase en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), éliminé dans les urines. Une importante part de

la dégradation reste toutefois inconnue, puisque le 5-HIAA ne représente que 50 à 75% de la sérotonine initiale.

Enfin, au niveau épiphysaire la sérotonine subit une conversion intermittente en mélatonine, par l'intermédiaire d'une acétyltransférase et d'une hydroxyindole-O-méthyl-transférase, dont l'activité est modulée par la luminosité de l'environnement et subit un rythme circadien [ Labadie P.1980 ] ( voir Figure 14 ).

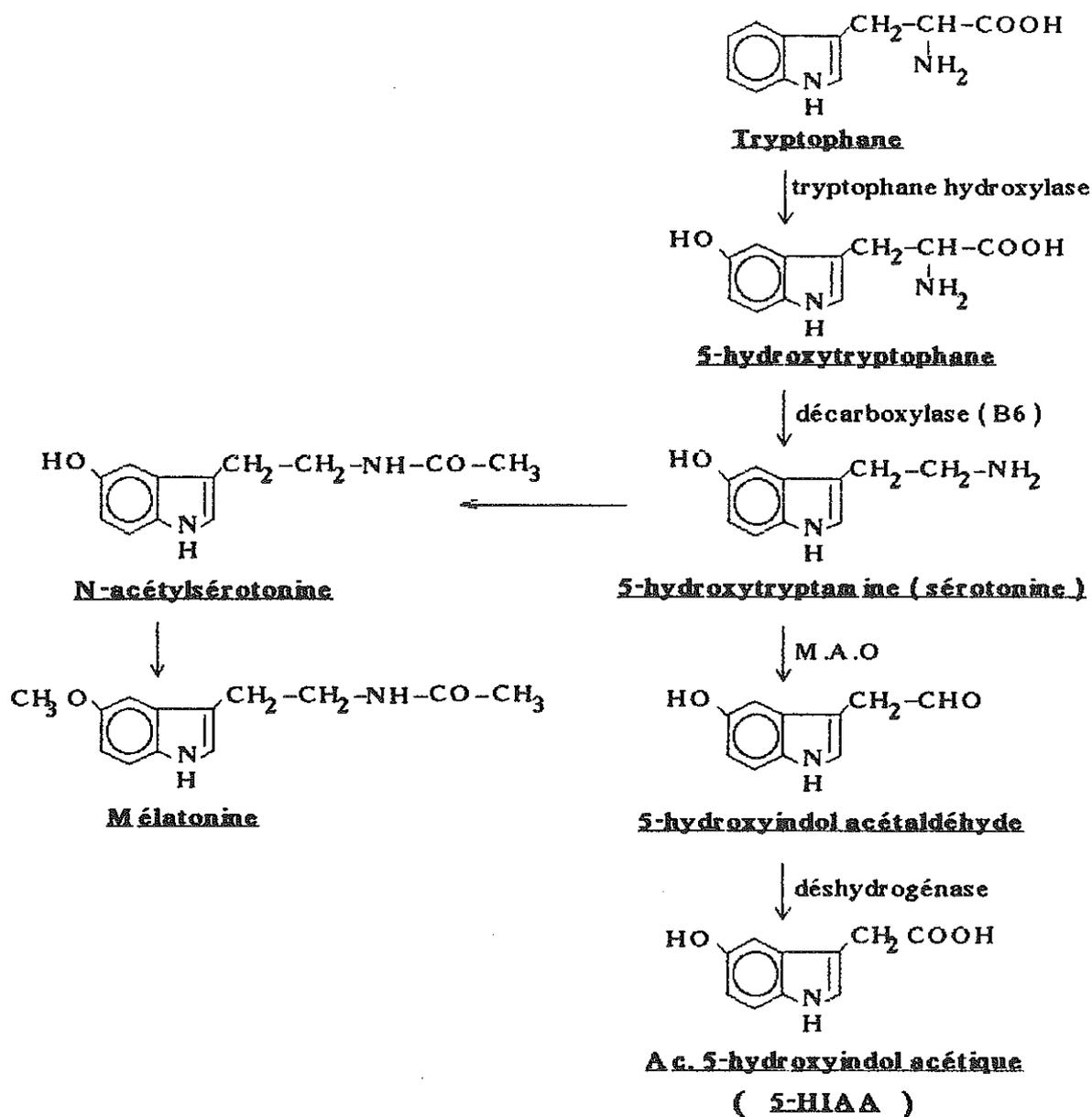


FIG 14. Synthèse et dégradation de la sérotonine.

### c.) Voie des indoles

Ce sont de simples voies d'élimination qui sont pour une grande part sous la dépendance des bactéries intestinales.

\* Voie de l'indoxyle : le Tryptophane est converti directement en indole, éliminé ensuite dans l'urine après un processus de détoxication qui le transforme en indoxyl-sulfate ( indican ) ou en indigotine et indirubine, qui sont des chromogènes urinaires.

\* Voie de l'acide indole-acétique, soit par :

- désamination oxydative en acide indolpyruvique puis décarboxylation ;
- ou décarboxylation en tryptamine puis désamination oxydative par une mono-amine-oxydase ( voir Figure 15 ).

Dans le monde végétal, cette voie aboutit à la formation d'alcaloïdes : ésérine, yohimbine, réserpine, quinine et strychnine [ Jouve I, 1985 ].

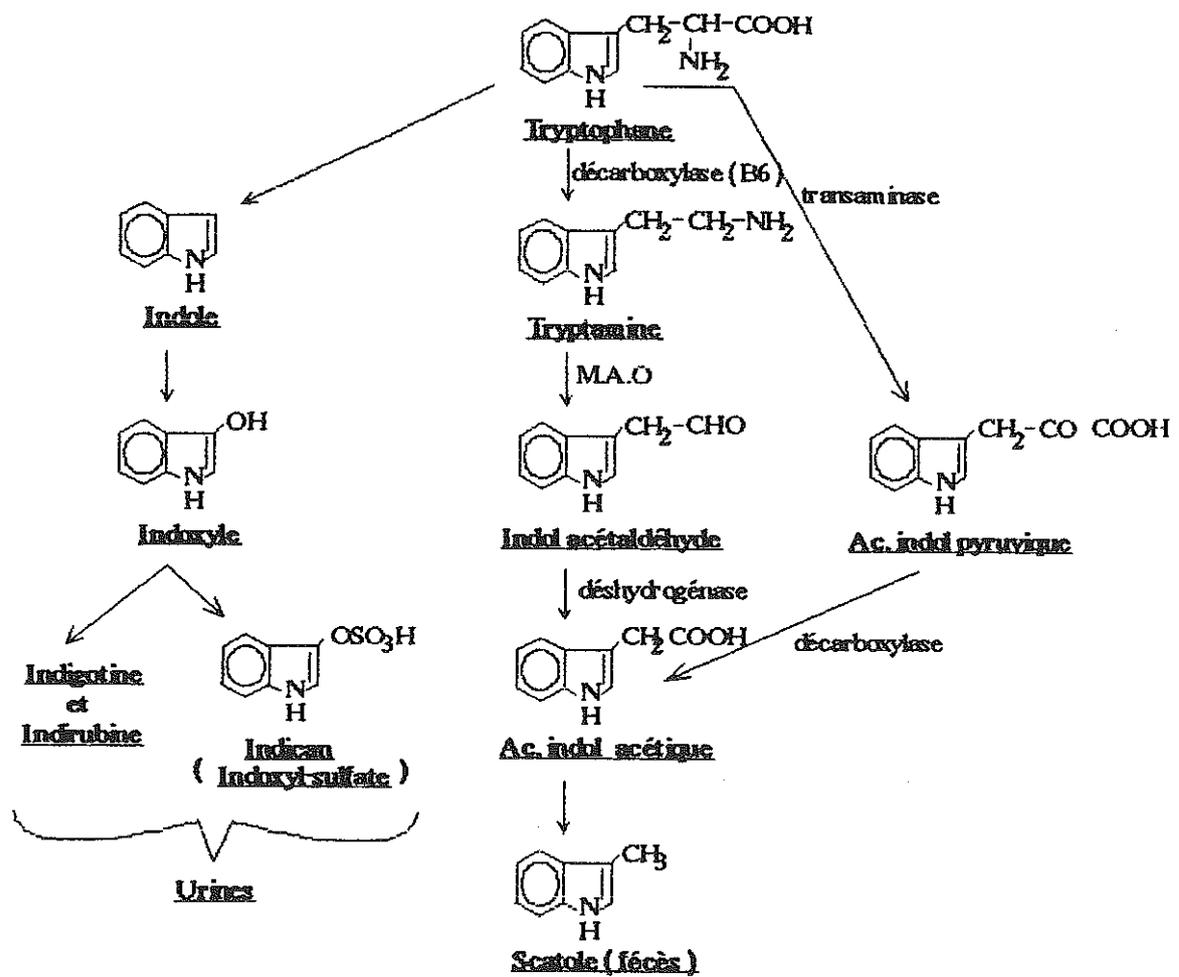


FIG 15. Dégradation du Tryptophane par la voie des indoles.

### 3 ) Métabolisme en pathologie

\* L'avitaminose B6 bloque partiellement la voie de la cynurénine, et il y a alors accumulation d'hydroxycynurénine, de cynurénine, et déviation du métabolisme vers la voie normalement secondaire des acides cynurénique et xanthurénique, dont l'élimination urinaire est accrue. Or ces substances ont un fort pouvoir photosensibilisant [ Jouve I, 1985 ] ;

\* La carence en Vitamine PP provoque la pellagre, qui est une photodermatose s'accompagnant de troubles digestifs et neuropsychiques. Cette maladie peut être aussi due indirectement à une carence en Tryptophane ou en Vitamine B6, par défaut de synthèse de Vitamine PP ;

\* Les fermentations intestinales peuvent augmenter la production d'indole et de scatole par la voie des indoles [ Shapira G, 1977 ] ;

\* Il existe également des maladies d'origine génétique, à type d'érythèmes pellagroïdes :

- la maladie d'Hartnup, liée à une carence héréditaire en protéine transporteuse intestinale nécessaire au transfert des acides aminés dans le tube digestif, notamment le Tryptophane, avec en outre un blocage partiel de la voie de la cynurénine [ Baron DN et al, 1956 ] ;
- l'hydroxycynurénie, due à un défaut d'activité de la cynuréninase [ Komrower GR et al, 1964 ] ;
- la tryptophanurie congénitale, liée à un déficit en Tryptophane pyrrolase [ Tada K et al, 1963 ] ;
- l'acidurie xanthurénique pyridoxine dépendante, due à une anomalie touchant la liaison de l'apo-enzyme à la co-enzyme de la cynuréninase [ Dessein L, 1986 ] ;
- dans la phénylcétonurie, l'excès des dérivés de la phénylalanine serait responsable d'une inhibition partielle de la Tryptophane pyrrolase [ Dessein L, 1986 ] .

\* De plus, dans certaines photodermatoses idiopathiques, il est fréquent d'observer des troubles du métabolisme du Tryptophane, siégeant préférentiellement sur la voie de la cynurénine. En effet, il a été démontré que la cynurénine, la formylcynurénine, l'hydroxycynurénine, et les acides cynurénique et xanthurénique sont de puissants photosensibilisants, et ils semblent impliqués dans la lucite estivale bénigne, la lucite polymorphe, l'hydroa vacciniforme et l'actino-réticulose [ Calvin E. 1987 ].

\* Enfin, dans la sclérodermie, on a observé des anomalies enzymatiques dans le métabolisme du Tryptophane, notamment un déficit en cynuréninase et en Tryptophane pyrrolase hépatiques, mais le mécanisme pathogénique est encore mal connu [ Jouve I, 1985 ].

## C - Pharmacologie de la sérotonine

### 1) Effets pharmacologiques

Comme pour de nombreux produits, la sérotonine a de multiples effets, parfois opposés :

\* Au niveau cardio-vasculaire, elle doit son nom à une puissante activité vasoconstrictrice. Cependant son action cardio-vasculaire est plus complexe : pour simplifier, l'injection intra-veineuse rapide de sérotonine produit successivement une phase rapide d'hypotension, puis une phase d'hypertension, et enfin une hypotension prolongée due à la combinaison de différentes actions de la sérotonine conduisant finalement à une vasodilatation [ Jacquot C, 1989 ]. D'autre part, dans le territoire vasculaire cérébral, elle agit différemment suivant le calibre des vaisseaux : elle est vasoconstrictrice pour les vaisseaux de diamètre  $>200\mu\text{m}$  et vasodilatatrice pour ceux  $<70\mu\text{m}$ .

\* Parallèlement à ces effets vasculaires et cardiaques, la sérotonine induit l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire favorisant la formation d'oedèmes.

\* Au niveau des autres muscles lisses, la sérotonine exerce plutôt une contraction : elle augmente la motilité intestinale et elle a un effet bronchoconstricteur [ Meyers FH et al, 1985 ].

\* Au niveau du système nerveux central, elle joue le rôle de neuromédiateur. Ainsi, l'activation du système sérotoninergique explique l'activité thérapeutique anti-dépressive de certaines molécules, comme les IMAO et les anti-dépresseurs tricycliques. Certains auteurs ont ainsi préconisé l'emploi du L-Tryptophane dans les états dépressifs [ Coppen A, Noguera R, 1970 ], s'appuyant sur des études cas-témoins montrant une diminution du turn-over du 5-hydroxyTryptophane chez les patients dépressifs, et supposant donc une relation entre cette maladie et une déficience cérébrale en 5-hydroxyTryptophane [ Van Praag HM, Korf J, 1970 ]. Cependant l'efficacité de ce traitement par L-Tryptophane ou 5-hydroxyTryptophane est très controversée et donne des résultats trop inconstants pour permettre de conclure [ Elia G et al, 1978 ] [ Castot A et al, 1991 ].

Il en est de même concernant l'hypothèse d'une intervention du Tryptophane et de ses dérivés dans le déterminisme du sommeil ( la sérotonine joue un rôle dans le cycle veille-sommeil ) [ Wyatt RJ et al, 1970 ] [ Lahmeyer HW, 1989 ]. Il semble en effet que les surcharges en Tryptophane induisent un effet hypnotique [ Hartmann E, Mead BT, 1980 ], mais l'efficacité est variable.

Les taux de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien ( LCR ) sont également abaissés dans la psychose maniaco- dépressive et la schizophrénie, et les effets bénéfiques du lithium semblent s'expliquer par une meilleure orientation du Tryptophane vers les

cellules cérébrales. Toutefois l'inconstance des résultats obtenus par de seules surcharges en Tryptophane laisse à penser que d'autres neuromédiateurs sont très certainement aussi partie prenante. Il en est de même chez les parkinsoniens, où la diminution fréquente du 5-HIAA dans le LCR a laissé entrevoir l'idée d'une possible déficience en sérotonine dans les noyaux gris, surajoutée aux troubles concernant la transmission dopaminergique. C'est ainsi que l'on a traité les myoclonies de certains patients par une association 5-hydroxy-Tryptophane-carbidopa entre autres [ Van Woert MH et al, 1977 ].

D'un autre côté, au niveau du comportement alimentaire, la sérotonine est responsable du phénomène de satiété ; c'est ainsi que certains agonistes indirects, comme la fenfluramine, ont une action anorexigène. Cette réduction de la consommation alimentaire retentit sur le poids corporel, mais il y aurait aussi un effet sur le choix des aliments : la diminution se ferait sélectivement à l'égard des hydrates de carbone sans retentir sur la ration protéique [ Jacquot C, 1989 ].

Par ailleurs, un rôle analgésique important est attribué à l'activation du système sérotoninergique, à la fois par un mécanisme anti-nociceptif et par la potentialisation de l'effet de la morphine : ainsi le 5-hydroxyTryptophane accroît le seuil de perception à la douleur et l'action analgésique de la morphine [ Jacquot C, 1989 ].

Enfin, la sérotonine jouerait un rôle dans la physiopathologie de la migraine.

## 2 ) Relation avec des processus pathologiques: les tumeurs carcinoïdes

Dans cette maladie, les tissus argentaffines de la cavité abdominale sont envahis par des cellules tumorales qui produisent

de la sérotonine. Les tumeurs carcinoïdes sont en général asymptomatiques : on estime que seuls 5 % des patients présentent des manifestations cliniques, groupées sous le nom de " syndrome carcinoïdien " de Bjork-Thorson. Celui-ci est surtout retrouvé dans les formes avancées de la maladie, notamment lors de l'apparition de métastases hépatiques ( le foie ne peut alors plus dégrader complètement cette sérotonine ), et il associe :

- des troubles digestifs : diarrhée, anorexie, douleurs abdominales ;
- des atteintes cardio-vasculaires par fibrose sous-endocardique et sténose des valves tricuspides [ Dreux C, 1977 ] ;
- des manifestations cutanées : " flush " cutané avec parfois une cyanose, spontané ou provoqué par une prise d'aliments, d'alcool, une émotion ou la palpation abdominale. Ces symptômes sont liés aux propriétés vasomotrices de la sérotonine, mais aussi à la bradykinine, aux prostaglandines et à l'histamine.

On peut également observer des myalgies, des télangiectasies sur la face et les bras, une légère infiltration oedémateuse cutanée et des troubles pigmentaires diffus ou localisés [ Degos R et al, 1972 ].

Par ailleurs, on peut observer la survenue d'érythèmes pellagroïdes, car il y a une déviation du métabolisme du Tryptophane vers la sérotonine et donc défaut de synthèse de Vitamine PP [ Castiello RJ, Lynch PJ, 1972 ].

Plus rarement, on a rapporté des observations de syndrome sclérodermiforme au cours de ces tumeurs carcinoïdes [ Zarafonetti CJD et al, 1958 ] [ Asboe-Hansen G, 1959 ] [ Fries JF et al, 1973 ], avec des lésions au niveau des régions distales du corps ( principalement sur les membres inférieurs ), un

oedème important précédant la sclérose, et absence de phénomène de Raynaud.

En pratique, le diagnostic reposera sur les aspects cliniques ainsi que sur le dosage du 5-HIAA urinaire et de la sérotonine plasmatique et urinaire par spectrofluorométrie.

## D - Utilisation thérapeutique

Le L-Tryptophane, en tant qu'acide aminé essentiel, entre dans la composition de nombreux produits ( voir p. 74-75 ), utilisés le plus souvent dans l'alimentation parentérale et les régimes hyperprotidiques, de même que dans certaines préparations pour nourrisson. Il est alors mélangé à de nombreux autres acides aminés.

Dans d'autres produits, dont nous avons déjà donné la liste auparavant ( voir p. 16 ), le L-Tryptophane figure comme ingrédient unique ou majoritaire. Il est alors utilisé comme agoniste sérotoninergique, dans des indications ( assez discutées ) telles que :

- les troubles du sommeil : le L-Tryptophane diminuerait le temps d'endormissement et les éveils nocturnes précoces, ne modifierait pas les différents stades du sommeil et augmenterait le sommeil paradoxal ; la posologie moyenne est de 0,5 à 1 g une demi-heure avant le coucher, voire 1,5 g dans les formes plus importantes ;
- les syndromes dépressifs et le syndrome prémenstruel ( 1 g 2 à 4 fois / jour ) ; à ce propos il existe une spécialité indiquée comme anti-dépressive, à base de DL-5-hydroxyTryptophane : PRETONINE\* ( 50 mg / gé. ), la posologie moyenne étant de 150 à 250 mg / jour ;
- l'obésité ( 0,5 g 3 fois / jour ) : le L-Tryptophane permettrait de contrôler efficacement l'appétit et en particulier l'ingestion

d'aliments sucrés. Son rôle serait donc très utile chez les boulimiques [ Mira M, Abrahams S, 1989 ].

Ces produits contenant des taux importants de L-Tryptophane, étaient en vente libre dans les magasins diététiques ( à part bien sûr la spécialité PRETONINE<sup>®</sup> ), avant l'arrêté du 4 janvier 1990. Ils n'étaient donc soumis à aucune réglementation, alors que, comme on peut le constater, les posologies recommandées étaient importantes ( jusqu'à 4 g / jour ), et la durée du traitement indéfinie ( textuellement d'après les laboratoires : "aussi longtemps que nécessaire" ).

LISTE ( NON EXHAUSTIVE ) DE SPECIALITES  
CONTENANT DU L-TRYPTOPHANE ( 1990 ).

Centre de Pharmacovigilance de Limoges,  
Service de Pharmacologie ( Pr Nicot ),  
Hôpital Dupuytren, 87042 Limoges CEDEX.

- ACTITONIC ADULTE\* ampoules buvables
- " ENFANT\* ampoules buvables
- AMINOVENOS solution injectable. flacon
- " HEPA solution injectable
- AZONUTRIL 25\* solution injectable. flacon
- BIONUTRIL\* solution injectable. flacon
- FREAMINE\* solution injectable
- HYPERAMINE 30\* solution injectable. flacon
- KETOSTERIL\* comprimés
- LENDAMINE FORTE\* solution injectable. flacon
- " " SORBITOL\* solution injectable. flacon
- " SORBITOL\* solution injectable. flacon
- LOFENALAC\* poudre orale
- MAXAMAID\* poudre orale
- MULTENE\* solution injectable. flacon
- NEPHRAMINE BIOSEDRA\* solution injectable. flacon
- NUTRILAMINE 16\* solution injectable. flacon
- " 9\* solution injectable. flacon
- NUTRITION PAR NPC 21\* émulsion injectable. poche
- " " " 22\* émulsion injectable. poche
- " " " 23\* émulsion injectable. poche
- NUTRITION PARENTERALE NP 100\* solution injectable.  
flacon
- " " " 2\* solution injectable. flacon

- PERIFAZO\* solution injectable. flacon
- PKU DIAT\* poudre
- PRETONINE\* D.L 5-hydroxyTryptophane. gélules
- PRIMENE 10%\* solution injectable. flacon
- " 5%\* solution injectable. flacon
- PROTINUTRIL\* solution injectable. flacon
- TIPEPTID\* poudre. sachets
- TOTAMINE CONCENTRE\* solution injectable. flacon
- " " GLUCIDIQUE\* solution injectable. flacon
- " " GLUCIDIQUE\* solution injectable. flacon
- TRIVE 1000\* émulsion injectable. flacon
- TROPHYSAN SIMPLE\* solution injectable. flacon, amp. buv.
- " L-GLUCIDIQUE 50\* solution injectable. flacon
- VALINOR\* solution injectable. flacon
- VAMINE 12 g\* solution injectable. flacon
- " GLUCOSE\* solution injectable. flacon
- " N\* solution injectable. flacon
- VAMINOLACT\* solution pour perfusion. flacon
- VINTENE\* solution injectable. flacon
- VITA-DERMACIDE\* pâte
- VITRIMIX KV\* solution injectable à mélange extemporané

**NB :** tous ces produits figuraient au VIDAL 1990 ou étaient accessibles par la banque de données THERIAQUE sur minitel, à l'époque de la survenue des accidents.

Jusqu'ici, on ne connaissait pas d'effets secondaires majeurs dus au L-Tryptophane. D'après le docteur Kathy Bonan du laboratoire Dissolvurol, la toxicité est en effet extrêmement faible : la dose létale chez la souris est de 5 g / kg par voie intrapéritonéale et de plus de 15 g / kg par voie orale. On n'a pas retrouvé de risque d'idiosyncrasie, d'allergie, d'accoutumance, de dépendance ou de syndrome de sevrage.

Les seules contre-indications sont la grossesse, l'association aux IMAO et à la Lévo-Dopa.

On observe des troubles digestifs dans 50% des cas lorsque la dose journalière est supérieure ou égale à 5 g [ Castot A, 1991 ], tels que des nausées et des vomissements [ Flannery MT et al, 1990 ].

Cependant, une des premières études, menée dans le Maryland aux Etats-Unis a montré que l'ingestion du L-Tryptophane produisait à forte dose des effets secondaires sur le système nerveux central [ Smith B, Prockop DJ, 1962 ]. En effet, après administration à 7 sujets sains de L-Tryptophane à des doses allant jusqu'à 90 mg / kg / jour, on a observé une somnolence, un nystagmus, une euphorie, ainsi que quelques cas de céphalées, confusion mentale, hyper ou hyporéflexie. Le dosage de la sérotonine et de l'acide xanthurénique n'a montré aucune anomalie du métabolisme du Tryptophane chez ces patients. Par la suite, des vertiges, des troubles du comportement, une ataxie, une agitation psychomotrice, voire des épisodes d'allure psychotique ont également été rapportés [ Castot A, 1991 ].

De plus, lorsqu'il est associé à un inhibiteur de la monoamine-oxydase ou à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, le Tryptophane peut être responsable d'un tableau typique de "surdosage en sérotonine", associant myoclonies, tremblements, ataxie, nystagmus et hyperthermie [ Castot A, 1991 ].

La toxicité des acides aminés sur le système nerveux central est bien connue dans le règne animal, et on a constaté en particulier que le L-Tryptophane était plus toxique chez le Rat que les autres acides aminés et que l'isomère D [ Gullino P et al, 1956 ]. On suppose que ces effets centraux seraient dus à l'accumulation de tryptamine, sérotonine et autres dérivés. Ainsi, on a constaté en particulier que l'acide quinolinique était impliqué dans certains désordres neurologiques, comme la maladie de Huntington, certaines formes d'épilepsie, l'encéphalopathie hépatique et dans l'acidurie glutarique [ Ogitara K et al, 1966 ] [ Beal MF et al, 1986 ] [ Freese A et al, 1988 ].

Enfin, il est intéressant de signaler qu'en 1980 et 1985 on a observé 2 cas de syndrome sclérodermiforme chez des patients myocloniques traités par l'association de 5-hydroxyTryptophane et de carbidopa [ Sternberg EM et al, 1980 ] [ Auffranc JC et al, 1985 ].

**CHAPITRE III -  
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET  
BIOLOGIQUES DU SEM**

\*\*\*\*\*

## A - Description des cas français

En France, on a pu étudier 24 cas, concernant 22 femmes et 2 hommes, ayant consommé du L-Tryptophane à la dose moyenne de 1,2 g / jour. La durée moyenne de consommation avant le début des premiers signes est de 260 jours ( 60 à 540 jours ) [ Castot A, 1991 ] ( Voir Tableau IV ).

Le tableau clinique s'est installé rapidement, en quelques jours, et a toujours comporté initialement des myalgies souvent invalidantes au point d'entraîner une impotence fonctionnelle presque totale ne cédant pas aux antalgiques habituels, et surtout localisées aux membres inférieurs, associées dans 8 cas à des arthralgies et dans 16 autres à des oedèmes du visage, des membres inférieurs et supérieurs. Une éruption urticarienne de la partie supérieure du corps, un prurit localisé aux membres inférieurs ou une hyperesthésie cutanée siégeant fréquemment au niveau du cuir chevelu sont notés dans la plupart des observations. L'altération de l'état général est pratiquement constante, avec asthénie, prise de poids ou amaigrissement. Dans 7 cas, les patients ont présenté un syndrome fébrile inaugural. L'importance de ces myalgies associées à des oedèmes a été le motif de consultation dans 11 cas, et a permis le diagnostic de SEM.

Une forme localisée aux membres inférieurs, initialement ou uniquement, oedémateuse, pseudo-inflammatoire puis scléreuse a été observée dans 3 cas.

Le diagnostic de sclérodermie oedémateuse a été évoqué dans 2 cas, sur l'aspect de l'atteinte cutanée avec infiltration profonde, tandis que pour 7 autres cas, on a diagnostiqué une maladie de Shulman (que nous décrirons plus loin ), après résultat

de la biopsie musculaire et au vu de la topographie de l'atteinte clinique.

Aucun patient n'a présenté de signes de sclérodermie systémique, notamment d'atteinte oesophagienne, ni de télangiectasies.

Une atteinte musculaire majeure apparemment isolée a orienté vers une polymyosite dans 1 cas.

5 patients présentaient lors de la première consultation une toux, voire une dyspnée. Une atteinte pulmonaire n'a été décrite que dans 2 cas : la radiographie pulmonaire a montré une alvéolite extrinsèque pour l'un, un infiltrat de la lingula pour l'autre. Dans les 12 autres cas où les résultats ont été communiqués, la radiographie pulmonaire est normale.

Aucun patient n'a présenté d'atteinte cardiaque.

Une neuropathie périphérique sévère de type axonal s'est développée rapidement ou secondairement chez 3 patients. Tous 3 présentaient une diminution importante de la force musculaire. Chez 6 autres patients, l'électromyogramme était normal.

L'hyperéosinophilie est constante : les chiffres varient de 660 à 19500 / mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 4750. La créatine phosphokinase ( CPK ) est toujours restée normale ( dans les 16 cas où le dosage a été communiqué ). Une élévation très modérée de la lactate déshydrogénase ( LDH ) a été signalée 3 fois, de même une augmentation de l'aldolase à 2 fois la normale est notée dans un dossier. Une exploration fonctionnelle hépatique a été pratiquée 15 fois et a mis en évidence une cytolyse modérée associée à une hépatomégalie dans 1 cas et à une cholestase anictérique dans 1 autre cas.

L'analyse de ces 24 dossiers permet de distinguer 2 tableaux :

- d'une part, 14 cas de SEM sans infiltration cutanée ;
- d'autre part, 10 cas associant un tableau clinique d'atteinte sclérodermique, et une biopsie mettant en évidence une fascéite et/ou une sclérose.

Pour ces deux groupes de cas, s'il n'y a pas de différences tant sur la posologie quotidienne moyenne que sur la durée de consommation, il y a une relation significative entre la durée de la poursuite de la consommation de L-Tryptophane après la survenue des premiers signes et la sévérité de l'atteinte clinique.

L'évolution a été appréciée pour 21 dossiers avec un recul moyen de 7,4 mois après l'arrêt du L-Tryptophane. Une hospitalisation a été nécessaire dans 14 cas. Quant au traitement, il s'est agi essentiellement d'une corticothérapie chez 14 patients, qui a permis ici une disparition rapide de l'hyperéosinophilie et de la symptomatologie douloureuse. Une guérison totale a été obtenue chez 6 patients ; une amélioration ( sans plus de précisions ) a été signalée chez 5 d'entre eux dans un délai moyen de 10 mois après l'arrêt de consommation du L-Tryptophane. La persistance de crampes musculaires, d'une fatigabilité empêchant chez certains la reprise d'une activité professionnelle est notée chez 5 patients. De même, la sclérose cutanée est restée stable dans 2 cas, mais a diminué notablement dans 1 cas. Chez 2 patients ( sur 3 ) ayant présenté des signes de neuropathie, les symptômes ont régressé de façon importante. Aucun décès n'a été signalé.

L'analyse des 24 observations n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs de risques particuliers dans cette population de consommateurs de L-Tryptophane, tant sur le plan d'une éventuelle susceptibilité individuelle que sur le rôle possible des traitements associés.

## TABLEAU IV

Récapitulatif de 24 cas français analysés.  
D'après Therapie 1991, T 46, n° 5, p355-65.

| Sexe | Age | L-Tryptophane<br>Posologie quotidienne<br>Durée de la<br>consommation | Délai entre<br>début du SEM<br>et arrêt du<br>L-Tryptophane | Clinique                                | Evolution                     | Recul<br>après<br>arrêt du<br>L-Trp |
|------|-----|---|---|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| F    | 68  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>750 mg - 30 mois                           | 6 mois  | pseudo-<br>Shulman                      | amélioration                  | 2 mois                              |
| F    | 66  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>500 mg - 8 mois                            | 5 mois  | pseudo-<br>shulman                      | persistance<br>de la sclérose | 10 mois                             |
| F    | 30  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>500 mg - 10 mois                           | 1 mois  | S E M                                   | guérison                      | 12 mois                             |
| F    | 43  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>500 mg - 2 mois                            | après arrêt   | S E M<br>neuropathie                    | amélioration                  | 12 mois                             |
| F    | 61  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1500 mg - 20 mois                          | 4 mois  | dermato-<br>myosite                     | amélioration                  | 12 mois                             |
| F    | 50  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1000 mg - 2 mois                           | 3 semaines<br>après arrêt                                   | S E M<br>pneumopathie<br>intersticielle | crampes<br>musculaires        | 9 mois                              |
| F    | 52  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1500 mg - 13 mois                          | 1 mois  | sclérodermie<br>oedémateuse             | guérison                      | 5 mois                              |
| F    | 48  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1250 mg - 4 mois                           | 3 mois  | pseudo-<br>Shulman                      | crampes<br>musculaires        | 11 mois                             |
| F    | 50  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1500 mg - 12 mois                          | 3 mois  | pseudo-<br>Shulman                      | persistance<br>de la sclérose | 8 mois                              |
| F    | 60  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>3000 mg - 3 mois                           | 2 mois  | pseudo-<br>Shulman<br>neuropathie       | amélioration                  | 12 mois                             |
| F    | 51  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1000 mg - 5 mois                           | 6 semaines  | S E M                                   | ?                             | ?                                   |
| F    | 49  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1000 mg - 5 mois                           | 6 semaines  | S E M                                   | amélioration                  | 1 an                                |
| F    | 65  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1000 mg - 6 mois                           | 1 mois  | pseudo-<br>Shulman                      | amélioration                  | 6 mois                              |

## TABLEAU IV ( SUITE )

|   |  |  |                           |                                   |  |          |
|---|--|--|---------------------------|-----------------------------------|--|----------|
| F |  | Vit'all + <sup>*</sup><br>2000 mg - 8 mois   | 1 mois                    | S E M                             | guérison                               | 6,5 mois |
| F |  | Préparation magistrale<br>1000 mg - 2 mois   | 1 semaine<br>après arrêt  | S E M                             | guérison                               | 10 mois  |
| F |  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>500 mg - 5 mois   | 2 semaines<br>après arrêt | atteinte<br>sclérodermi-<br>forme | amélioration                           | 2 mois   |
| F |  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>1000 mg - 6 mois  | 2 semaines                | sclérodermie<br>oedémateuse       | infiltration<br>discrète               | 10 mois  |
| F |  | Préparation magistrale<br>600 mg - 6 mois    | 2 semaines                | S E M                             | crampes<br>musculaires<br>fatigabilité | 10 mois  |
| F |  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>? - 2 mois        | 0                         | S E M<br>neuropathie<br>diffuse   | amélioration                           | 9 mois   |
| F |  | Tryptocalm <sup>*</sup><br>5000 mg - 18 mois | 3 mois                    | S E M                             | crampes<br>musculaires                 | 12 mois  |
| M |  | Ketosteril <sup>*</sup><br>308 mg - 21 mois  | 2 mois                    | pseudo-<br>Shulman<br>neuropathie | stabilisation                          | 2 mois   |
| M |  | Ketosteril <sup>*</sup><br>330 mg - 12 mois  | 2 mois                    | atteinte<br>sclérodermi-<br>forme | ?                                      | ?        |
| F |  | Préparation magistrale<br>1500 mg - 4 mois   | 0                         | S E M                             | amélioration                           | 12 mois  |
| F |  | Vit' all + <sup>*</sup><br>1000 mg - 5 mois  | 0                         | S E M                             | guérison                               | 10 mois  |

Tryptocalm<sup>\*</sup> : Laboratoire Dissovurol ( France )

Vit'all +<sup>\*</sup> : distribué par Nature ( France )

Ketosteril<sup>\*</sup> : Laboratoire Fresenius ( Allemagne )

Trp : Tryptophane

## B - Tableau clinique et biologique général

Au total, l'analyse des observations publiées aussi bien en France qu'aux Etats-Unis permet de dégager un certain nombre de caractéristiques essentielles :

- l'expression clinique du SEM est hétérogène et inconstante ;
- il se développe en quelques semaines ou quelques mois ;
- c'est un syndrome grave la plupart du temps, affectant plusieurs systèmes : les organes cibles sont les muscles, la peau, le poumon, le système nerveux, les articulations et le coeur.

### 1 ) Doses de L-Tryptophane ingérées

La dose moyenne ingérée par les malades est de 1,9 g / jour, certains patients ayant consommé jusqu'à 15 g / jour, pendant une durée allant de quelques jours à plus d'un an ( en moyenne 275 jours ) avant de présenter des troubles. Certains avaient même arrêté la prise de L-Tryptophane depuis en moyenne 84 jours [ Swygert LA et al, 1990 ]. Les cas de SEM aux Etats-Unis avaient consommé plus de L-Tryptophane que les cas français, pendant des durées équivalentes.

Cependant, on a rapporté des cas survenus lors de l'ingestion de mélanges protéiques contenant peu de L-Tryptophane [ Scheff RJ, Rolla AR, 1990 ] : dans un cas, la consommation était même de 26 mg / jour [ Eidson M, 1990 ].

La sévérité de l'atteinte clinique est parfois liée à la dose totale de L-Tryptophane ingéré [ Smith PE, Dyck PI, 1990 ], mais cela n'est pas toujours démontré [ Winkelmann RK et al, 1991 ].

## 2 ) Signes généraux

La plupart du temps, les patients présentent une fièvre modérée, pouvant être accompagnée d'adénopathies éphémères [ Clauw DJ et al, 1990 ]. On observe généralement une asthénie [ Gennes C, 1991 ], parfois des malaises et des céphalées [ Gordon ML et al, 1991 ]. Souvent aussi, il y a augmentation ou diminution du poids, qui peuvent se succéder dans cet ordre [ Glickstein SL et al, 1990 ], et des signes digestifs à type de diarrhée parfois hémorragique [ Strongwater SL et al, 1990 ], d'anorexie et de douleurs abdominales peuvent apparaître [ Savy JM, 1991 ] [ Hertzman PA et al, 1990 ].

On a parfois observé des conjonctivites [ Walz Leblanc BAE, Inman RD, 1990 ] et des ulcères buccaux [ Savy JM, 1991 ].

## 3 ) Atteinte musculaire

La plupart des patients se plaignent de myalgies intenses et diffuses [ Lewkonja RM, 1990 ] entraînant souvent une impotence fonctionnelle, accompagnées de contractures et de crampes musculaires [ Martin RW et al, 1990 ] [ Shocket ID, Golar K, 1990 ]. A l'examen, on peut retrouver une hypersensibilité musculaire [ Chartash EK et al, 1990 ], et on peut voir apparaître une faiblesse et une fatigue musculaires importantes plus tardivement [ Medsger TA, 1990 ], voire une myopathie [ Sagman DL, Melamed JC, 1990 ]. On a également retrouvé des cas de polymyosite [ Ivey M et al, 1991 ] et de myosite interstitielle [ Dicker RM et al, 1990 ] [ Estrada CA et al, 1990 ] [ Kaufman LD et al, 1990 ].

L'étude histologique montre une réaction inflammatoire siégeant essentiellement dans le tissu fibreux périmusculaire [ Talpos DC et al, 1991 ] et les fascias, avec une fibrose mais sans nécrose des fibres musculaires en général : elle peut aussi infiltrer le périnèvre avec parfois un aspect d'atrophie [ Gennes C, 1991 ].

Cet infiltrat inflammatoire diffus ou en bande entoure souvent la paroi des petits vaisseaux ; la lumière vasculaire est rétrécie, voire occluse par la turgescence des cellules endothéliales, et on peut observer des microangiopathies, généralement sans thrombose [ Smith SA et al, 1990 ]. D'ailleurs, un aspect évocateur de vascularite chronique a été observé chez plusieurs malades, avec une infiltration des veinules et artérioles des aponévroses par des cellules mononuclées, sans nécrose fibrinoïde en général [ Clauw DJ et al, 1990 ] [ Kaufman LD et al, 1990 ].

Les cellules inflammatoires sont constituées essentiellement de lymphocytes, histiocytes et monocytes, en particulier des macrophages [ Herrick MK et al, 1991 ]. On ne retrouve des éosinophiles que dans une minorité des biopsies ( 1 à 3% ) et ils sont regroupés en amas [ Hertzman PA, 1991 ].

L'absence de dégénérescence fibrillaire et le fait que la créatine phosphokinase soit toujours normale fait supposer que les myalgies seraient dues à une altération des fibres nerveuses sensitives périphériques, la faiblesse musculaire étant plus neuropathique que myopathique [ Medsger TA, 1990 ].

En effet, le principal lieu d'inflammation est le tissu de soutien du muscle, et c'est l'altération des fibres nerveuses périphériques qui conduirait, plus tardivement, à des modifications neuromusculaires : les fibres de type II peuvent s'atrophier et donc donner une dégénérescence musculaire selon un modèle neurogénique. En fait, il semble que le SEM se rapproche plus d'une veinite et d'une fascéite que d'une myosite [ Kirkpatrick JB, 1991 ]. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'intensité des lésions périmusculaires et l'importance de l'éosinophilie périphérique [ Gennes C, 1991 ].

Cependant, bien que ces myalgies soient un élément caractéristique du SEM, on a noté la description de cas ( que l'on

pourrait qualifier de subaigüs ) où elles étaient absentes [ Adamson DJA, Legge JS, 1991 ] ou peu marquées [ Connolly SM et al, 1990 ].

#### 4 ) Atteinte cutanée

Après quelques semaines, les patients développent un oedème de la face ou des extrémités [ Saag KG et al, 1990 ], touchant les tissus adipeux et les fascias sous-cutanés [ Savy JM, 1991 ]. Plus tardivement, on observe une induration cutanée des membres [ Walker KG et al, 1990 ], une hyperesthésie cutanée [ Bouree P et al, 1991 ], une sensation de peau cartonnée et parfois un aspect ridé ou en peau d'orange, surtout au niveau des membres ( en particulier inférieurs ), plus rarement sur le tronc, et respectant habituellement la face ainsi que les doigts et les orteils, comme dans la fascéite à éosinophiles de Shulman [ Hertzman PA et al, 1991 ]. D'ailleurs ce diagnostic de fascéite éosinophilique a été posé dans certains cas [ Cotsarelis G, Werth V, 1990 ].

Plus tardivement, des lésions sclérodermiformes avec pigmentation peuvent se développer [ Silver RM et al, 1990 ]. Elles peuvent même être prédominantes [ Connolly SM et al, 1990 ], avec parfois des lésions à type de morphee [ Medsger TA, 1990 ], mais sans syndrome de Raynaud [ Lacour JP et al, 1990 ] [ Douglas AS et al, 1990 ].

Ainsi, les patients peuvent présenter une maladie de Shulman, une sclérodermie localisée au tronc et/ou aux extrémités, ou même les deux [ Kaufman LD et al, 1990 ].

Chez la plupart des patients, on observe un exanthème variable, maculopapulaire, vésiculaire ou urticarien [ Farmer KL et al, 1990 ] [ Dubin DB et al, 1990 ], et qui peut disparaître quand les autres symptômes persistent [ Kilbourne EM et al, 1990 ].

Plusieurs auteurs ont également rapporté des cas de prurit sévère, avec une éruption morbilliforme diffuse faisant parfois penser aux lésions accompagnant les scléromyxoedèmes [ Kaufman LD et al, 1990 ], des sensations de brûlures cutanées [ Gordon ML et al, 1991 ], des urticaires, érythèmes, ecchymoses, un oedème de Quinke, un dermographisme dans quelques cas, ainsi qu'un cas de livedo reticularis et un cas s'accompagnant de multiples nodules sous-cutanés [ Clauw DJ al, 1990 ] [ Glickstein SL et al, 1990 ]. Certains patients présentent des lésions importantes brunâtres [ Reyes PA, 1990 ], ou des plaques jaunes [ Hertzman PA et al, 1991 ], d'autres des douleurs et une hypersensibilité du cuir chevelu associées à une artérite temporale [ Scheff RJ, Rolla AR, 1990 ]. Plus tard, une alopécie se développe chez 1/4 des patients [ Shulman LE, 1990 ] [ Chartash EK et al, 1990 ].

La biopsie cutanée montre une sclérose identique à celle observée au cours de la sclérodermie [ Winkelman RK et al, 1991 ] [ Gennes C, 1991 ], avec une fascéite et une infiltration du derme profond par des lymphocytes, histiocytes et quelquefois des éosinophiles, avec ou sans fibrose [ Shulman LE, 1990 ]. Par ailleurs, on a mis en évidence la dégranulation de nombreux mastocytes au niveau du derme [ Kaufman LD et al, 1990 ]. L'examen des tissus par immunofluorescence directe n'a pas montré la présence d'immunoglobulines ni de complément.

On a également observé dans quelques cas une vasculite cutanée [ Strongwater SL et al, 1990 ].

## 5 ) Atteinte pulmonaire

Toux et dyspnée sont des symptômes précoces et relativement fréquents [ Shore ET, 1990 ] [ Catton CK et al, 1991 ] : les patients sont dyspnéiques et présentent des difficultés respiratoires [ Philen RM et al, 1991 ], une hypoxie et une hypoxémie [ Blétry O, 1990 ], voire une dépression ou une

insuffisance respiratoires [ Banner AS, Borochovit D, 1991 ]. Ces symptômes peuvent être associés à une pneumopathie interstitielle [ Belange G et al, 1990 ] [ Strumpf IJ et al, 1991 ], et à un épanchement pleural [ Shore ET, 1990 ].

Les biopsies révèlent un infiltrat interstitiel constitué de cellules mononucléaires et d'éosinophiles [ Tazelaar HD et al, 1990 ].

On peut aussi observer des modifications vasculaires, telles qu'une inflammation à l'origine d'une vascularite ou d'une périvascularite des petits et moyens vaisseaux [ Strumpf IJ et al, 1991 ] [ Travis WD et al, 1990 ], une prolifération intimale et une hypertrophie artériolaire suggérant une hypertension artérielle pulmonaire, qui a d'ailleurs été diagnostiquée dans plusieurs cas [ Yakovlevitch M et al, 1991 ] [ Cheng TO, 1990 ].

Quelques cas de syndromes de Löffler ont également été observés [ Kaufman LD et al, 1990 ].

L'examen du liquide de lavage broncho-alvéolaire a mis en évidence la présence de nombreux lymphocytes et éosinophiles [ Belange G et al, 1990 ] [ Varga J et al, 1990 ].

## **6 ) Effets sur le système nerveux**

### **a ) Au niveau central**

On a observé dans certains cas une altération de l'état mental, des modifications de la coordination, voire une démence aiguë [ Hertzman PA, 1991 ], ou une encéphalopathie [ Martin RW et al, 1990 ]. Une étude dans l'état de New-York a permis de retrouver une fréquence importante de troubles de la mémoire et de la concentration, de confusion mentale, anxiété et dépression [ Selman J et al, 1991 ].

On a également observé des complications du système nerveux central avec des lésions multiples au niveau de la substance blanche, mises en évidence par résonance magnétique [ Tolander LM et al, 1991 ].

### b ) Au niveau périphérique

En fait, c'est surtout le système nerveux périphérique qui est le plus fréquemment touché : les patients présentent une neuropathie périphérique subaiguë [ Smith PE, Dyck PJ, 1990 ] [ Selwa JF et al, 1990 ], surtout au niveau des extrémités inférieures, entraînant une incapacité motrice et une invalidité. Elle s'accompagne par ailleurs de faiblesse, d'une perte de sensibilité des extrémités et d'une aréflexie. L'examen montre une paresthésie [ Chartash EK et al, 1990 ], une quadriparésie [ Kaufman LD et al, 1990 ] voire une paralysie. Parfois, le diagnostic s'oriente vers une polyradiculopathie ascendante de type Guillain-Barré [ Savy JM, 1991 ], une névrite ou une périnévrite lymphocytaire [ Turi GK et al, 1990 ].

Dans la moitié des cas, on retrouve une myopathie ou une neuropathie, l'autre moitié ayant les deux [ Hertzman PA et al, 1991 ] [ Dicker RM et al, 1990 ] [ Verity A et al, 1991 ].

L'étude de la conduction nerveuse et l'électromyogramme peuvent être anormaux : des études électrophysiologiques ont montré un ralentissement de la conduction indiquant une démyélination segmentaire, avec une dégénérescence axonale montrée par la biopsie [ Heiman-Patterson TD et al, 1990 ].

Les infiltrats périvasculaires au niveau des nerfs suggèrent une responsabilité ischémique : on aurait ainsi un bloc ischémique de la conduction. Il pourrait aussi y avoir une inflammation dans le périneurium [ Hertzman PA et al, 1991 ].

## 7 ) Atteinte articulaire

Dans la plupart des cas, on observe des arthralgies siégeant surtout au niveau des grosses articulations [ Belange G et al, 1990 ], avec parfois des contractures dans la région des genoux et des coudes [ Verity A et al, 1991 ], limitant la mobilité des chevilles et des poignets [ Shulman LE, 1990 ], et parfois associées au syndrome du canal carpien.

## 8 ) Atteintes viscérales

Elles sont rares : on peut observer une hépatosplénomégalie, une atteinte des voies biliaires ou de la vessie [ Gennes C, 1991 ], une ascite [ Savy JM, 1991 ], voire une pancréatite dont un cas a été décrit [ Chiba S et al, 1990 ]. On a également décrit un cas d'insuffisance rénale et quelques cas de maladie de Crohn [ Connolly SM et al, 1990 ].

## 9 ) Atteinte cardiaque

Des complications cardiaques ont en effet été décrites aux Etats-Unis, à type de troubles du rythme et de la conduction [ Kilbourne Em et al, 1990 ] tels que des tachycardies [ Glickstein SL et al, 1990 ], ainsi que des spasmes coronaires.

Exceptionnellement ont été signalés des cas d'insuffisance cardiaque congestive en rapport avec une myocardite [ Tazelaar HD et al, 1990 ] [ Connolly SM et al, 1990 ], voire des cas d'épanchement péricardique [ Martin RW et al, 1990 ]. Les autopsies ont montré une atteinte des nerfs cardiaques avec un afflux de lymphocytes en périphérie, ainsi qu'une fibrose du tissu de conduction à différents niveaux [ Hertzman PA et al, 1991 ].

## 10 ) Biologie

L'hyperéosinophilie périphérique est frappante : elle est de  $5000 / \text{mm}^3$  en moyenne et peut même atteindre  $30000 / \text{mm}^3$  [ Shulman LE, 1990 ]. Cependant, dans quelques cas de SEM elle était peu marquée ou absente [ Connolly SM et al, 1990 ] [ Kaufman LD et al, 1990 ]. Il y a peu de relation entre les symptômes cliniques et la sévérité de l'hyperéosinophilie [ Kirkpatrick JB, 1991 ]. L'examen de moelle osseuse a montré généralement une hyperplasie des précurseurs des éosinophiles [ Kilbourne EM et al, 1990 ]. Par ailleurs, on a mis en évidence une augmentation des taux sériques et urinaires des produits de libération des éosinophiles, tels que la "Major Basic Protein" ou la neurotoxine [ Hertzman PA et al, 1990 ].

En général, les patients présentent une hyperleucocytose [ Castot A et al, 1991 ], parfois une anémie [ Shulman LE, 1990 ], une thrombocytose ou une basophilie légère [ Jaffe JP et al, 1991 ], et on a observé quelques cas de thrombopénie et même de pancytopénie [ Hertzman PA et al, 1991 ].

L'aldolase est à deux fois la normale, la vitesse de sédimentation est parfois élevée mais le plus souvent normale [ Swygert LA et al, 1990 ], la créatine-phosphokinase ( CPK ) est normale et la lactate déshydrogénase ( LDH ) est en général modérément élevée [ Clauw DJ et al, 1990 ].

Les transaminases sont normales ou augmentées, et l'électrophorèse des protéines sériques est normale [ Katz JD et al, 1990 ].

Le bilan immunologique est en général normal : les immunoglobulines G , M et A ne sont pas augmentées, les Ig E étant élevées dans de rares cas. Il n'y a pas d'immuns-complexes [ Castot A et al, 1991 ]. Le complément sérique est normal, les

facteurs anti-nucléaires sont parfois présents à un faible taux [ Gennes C, 1991 ], et il n'y a pas de facteur rhumatoïde [ Gordon ML et al, 1991 ].

Des examens biologiques complémentaires, incluant le dosage plasmatique et / ou urinaire du calcium, du phosphore, de la créatinine, du magnésium, et des explorations fonctionnelles thyroïdiennes ont été retrouvés normaux chez les patients ayant subi ces tests [ Glickstein SL et al, 1990 ].

En ce qui concerne les métabolites du L-Tryptophane, on a observé une augmentation de la cynurénine plasmatique avec des taux de Tryptophane normaux [ Silver RM et al, 1990 ], une augmentation de l'acide quinolinique, en particulier dans le liquide cérébro-spinal [ Heiman-Patterson TD et al, 1990 ], et une augmentation du 5-HIAA urinaire avec des taux plasmatiques de sérotonine et d'acide indol-3 acétique normaux, chez les quelques patients pour lesquels ces dosages ont été effectués [ Gordon ML et al, 1991 ].

## 11 ) Etudes statistiques

Les résultats de la surveillance nationale instaurée aux Etats-Unis ont permis d'évaluer statistiquement la prévalence de différents symptômes cliniques et biologiques, parmi 1075 cas de SEM répertoriés au CDC le 10 juillet 1990 ( voir tableau V ).

## TABLEAU V

Prévalences de différents symptômes cliniques et biologiques  
présentés par 1075 cas de SEM répertoriés aux CDC le 10 juil 90.

D'après Jama, 3 octobre 1990, T 264, n° 13, p 1698-1703

| Signes Cliniques                                 | Nb de cas testés | Nb de cas | %  |
|--|------------------|-----------|----|
| arthralgie                                       | 1075             | 751       | 73 |
| exanthème cutané                                 | "                | 622       | 60 |
| oedème périphérique                              | "                | 613       | 59 |
| toux ou dyspnée                                  | "                | 611       | 59 |
| fièvre   | "                | 302       | 36 |
| modifications cutanées à type<br>de sclérodermie | "                | 297       | 32 |
| oedème périorbital                               | "                | 274       | 28 |
| alopécie   | "                | 244       | 28 |
| neuropathie                                      | "                | 209       | 27 |
| hépatomégalie                                    | "                | 39        | 5  |
| splénomégalie                                    | "                | 12        | 1  |
| <b>Analyses Biologiques</b>                      |                  |           |    |
| hyperleucocytose                                 | 1035             | 884       | 85 |
| augmentation de l'aldolase                       | 302              | 140       | 46 |
| augmentation des enzymes<br>hépatiques *         | 792              | 338       | 43 |
| augmentation de la VS                            | 713              | 235       | 33 |
| augmentation des IGE                             | 205              | 35        | 17 |
| augmentation de la CPK                           | 595              | 61        | 10 |
| radio pulmonaire anormale                        | 718              | 149       | 21 |
| - infiltrats                                     | "                | 123       | 17 |
| - effusions pleurales                            | "                | 83        | 12 |

\* incluant l'élévation d'un ou plusieurs des taux suivants : ASAT, ALAT, phosphatases alcalines,  $\gamma$  glutamyltransférase et bilirubine.

## C - Evolution et traitement

### 1) Suivi clinique de 31 patients

20 femmes et 11 hommes âgés de 26 à 72 ans ( moyenne de 53 ans ) ont été suivis pendant 16 à 24 mois ( moyenne : 18 mois ) depuis le début de leur maladie [ Kaufman LD et al, 1991 ]. La prévalence de leurs symptômes cliniques initiaux figure dans le tableau VI. On remarque que 12 mois après le déclenchement de la maladie, il n'est apparu aucune symptomatologie nouvelle. La fièvre et l'amaigrissement ont disparu après un à deux mois mais les myalgies ont persisté dans 2/3 des cas et l'asthénie dans la moitié des cas. Les manifestations pulmonaires ( toux, dyspnée, infiltrats pulmonaires ) ont été diminuées chez la plupart des patients. Les douleurs articulaires ont persisté chez un petit groupe de malades.

En ce qui concerne les neuropathies, on constate que leur prévalence a augmenté, et qu'elles sont plus fréquentes chez les hommes, ce qui constitue la seule différence statistiquement significative entre les deux sexes. La myopathie, plus souvent proximale que distale, a persisté chez 1/3 des patients et est fréquemment accompagnée de neuropathie.

La caractéristique la plus frappante est l'évolution des troubles cutanés en lésions sclérodermiformes : alors qu'initialement on observait plutôt des macules érythémateuses, un oedème massif des extrémités et du tronc et une fascéite, on constate qu'après 2 ou 3 mois ils évoluent en papules mucineuses chez 21% des patients, puis disparaissent ensuite après une période de 3 à 9 mois, pour finalement laisser la place à une induration chronique ressemblant à une sclérodermie idiopathique dans 54% des cas. Une alopecie s'est développée chez 79% des patients, avec une amélioration survenue après 2 à 7 mois chez la plupart d'entre eux.

## TABLEAU VI

Prévalence des différents symptômes cliniques dans le SEM.  
D'après The Lancet, 4 mai 1991, T 337, n° 8749, p 1071-4.

| Manifestations cliniques | Au début |      | A la fin du suivi * |    |
|--------------------------|----------|------|---------------------|----|
|                          | n=31     | %    | n=28                | %  |
| Fatigue                  | 29       | 91   | 14                  | 50 |
| Fièvre                   | 13       | 41   | 0                   | 0  |
| Amaigrissement           | 22       | 69   | 0                   | 0  |
| Myalgies                 | 31       | 100  | 18                  | 64 |
| Myopathies               | 19       | 59   | 10                  | 36 |
| Neuropathie              | 11       | 34   | 17                  | 61 |
| Troubles pulmonaires     | 20       | 62.5 | 2                   | 7  |
| Symptômes articulaires   | 14       | 44   | 4                   | 14 |
| Alopécie                 | 8        | 25   | 22                  | 79 |
| Lésions cutanées :       | 28       | 87.5 | 24                  | 86 |
| - macules                | 15       | 47   | 0                   | 0  |
| - ecchymoses             | 3        | 9    | 2                   | 7  |
| - oedème                 | 15       | 47   | 0                   | 0  |
| - fascéite               | 10       | 31   | 0                   | 0  |
| - papules                | 0        | 0    | 6                   | 21 |
| - sclérodermie           | 0        | 0    | 15                  | 54 |

\* observation clinique de 28 patients après 16 à 24 mois  
( moyenne : 18 mois ), 3 patients étant décédés entre-temps.

Seulement deux patients étaient pratiquement guéris à la fin de la période d'étude, pendant laquelle trois autres sont même décédés. Sur les 31 cas, 26 ( 93% ) avaient encore des symptômes. En effet, le traitement par corticoïdes n'a pas eu ici d'effet significatif : chez 20 patients traités, 18 avaient encore des symptômes et deux sont morts, alors que chez 11 patients non traités, 8 étaient encore malades, 2 ont guéri et 1 est mort. Parmi les 3 patients décédés, 2 sont morts à la suite de polyneuropathie ascendante en 3 à 9 mois, et le troisième après développement d'une obstruction pulmonaire.

En ce qui concerne les valeurs biologiques, chez les 11 patients non traités par corticostéroïdes, l'hyperéosinophilie a cédé en 3 à 14 mois ( en moyenne 7 mois ), alors qu'elle a disparu en quelques jours après corticothérapie. La normalisation de cette hyperéosinophilie n'est pas toujours corrélée avec une amélioration clinique.

Un patient a développé une thrombopénie après 4 mois et l'aldolase est redevenue normale après 2-3 mois.

En conclusion, on a donc pu constater l'importante morbidité et mortalité de ce syndrome ( aux Etats-Unis, 1/3 des patients a dû être hospitalisé et près de 30 décès sont survenus ), ainsi que la faible efficacité du traitement. On estime que le taux de mortalité du SEM est de 2 à 6% [ Hertzman PA et al, 1991 ]. Cette étude permet de plus de définir trois stades cliniques de la maladie ( Voir tableau VII ).

## TABLEAU VII

Différents stades cliniques du SEM.  
D'après The Lancet, 4 mai 1991, T 337, n° 8749, p 1071-4.

| Stade précoce<br>( 1 à 2 mois )   | Stade intermédiaire<br>( 2 à 6 mois )  | Stade tardif<br>( > 6 mois )                                      |
|---|--|---|
| Myalgies<br>Amaigrissement<br>Fièvre<br>Oedèmes<br>Infiltrats pulmonaires<br>Hyperesthésies<br>Paresthésies<br>Arthralgies<br>Fatigue | Myalgies<br><br><br><br><br><br>Arthralgies<br>Fatigue                                 | Myalgies<br><br><br><br><br><br>Arthralgies<br>Fatigue            |
|   | Fascéite<br>Papules mucineuses<br>Myopathie<br>Neuropathie<br>Myocardite *<br>Alopécie | Myopathie<br>Neuropathie  |
|   |  | Induration scléroder-<br>-miforme<br>Hypertension<br>pulmonaire * |

\* rapportés par d'autres auteurs. [ Martin RW et al, 1990].  
[ Tazelaar HD et al, 1990 ].

## 2 ) Traitement du SEM

Le pronostic de ce nouveau syndrome est très difficile à établir et le traitement optimal n'a pas encore été défini.

La première recommandation que l'on puisse faire est l'arrêt de la prise de L-Tryptophane. En effet, dans certains cas, on observe alors une amélioration des symptômes, en particulier de l'hyperéosinophilie. Mais l'effet est faible et tardif, et de plus il est nul en ce qui concerne les signes musculaires qui persistent ou s'aggravent, et sur l'amaigrissement qui se poursuit [ Savy JM, 1991 ]. Les symptômes peuvent même progresser ( évolution en lésions sclérodermiformes par exemple ). D'ailleurs, on constate que certains patients ont développé la maladie en quelques jours ou quelques semaines après l'arrêt du L-Tryptophane [ Shulman LE, 1990 ]. En fait, l'arrêt de l'intoxication permettrait plutôt de limiter la gravité des symptômes.

Certains auteurs conseillent ensuite, si la maladie est de gravité moyenne ou non évolutive, de simplement garder le patient en observation, en s'abstenant de tout traitement médicamenteux [ Kilbourne EM et al, 1990 ].

La corticothérapie, par exemple de la prednisone ou de la méthylprednisolone [ Martinez-Osuna P, Espinoza LR, 1991 ], peut être bénéfique chez certains patients. On administrera une dose initiale importante dans les cas critiques et sévères, et une dose initiale faible dans les cas moins graves, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque [ Kilbourne EM et al, 1990 ]. La posologie habituellement utilisée est de 0,5 à 1 mg / kg / jour [ Savy JM, 1991 ], c'est-à-dire en général 30 à 60 mg / jour [ Silver RM et al, 1990 ]. L'efficacité biologique est rapide : l'hyperéosinophilie cède en quelques jours à quelques semaines [ Chartash EK et al, 1990 ] ; de même, l'aldolase et les enzymes hépatiques reviennent à la normale assez rapidement [ Martinez-Osuna P, Espinoza LR, 1991 ].

La réponse clinique varie d'une façon importante selon les différentes manifestations et de patient à patient. La prednisone peut améliorer les signes cutanés ( exanthème, oedème ) ; dans certains cas ceux-ci ont même disparu, ce qui a permis l'arrêt du traitement [ Silver RM et al, 1990 ]. Les myalgies répondent de manière inconstante ; dans certains cas elles ont pu être diminuées [ Philen RM et al, 1991 ], mais on a constaté qu'elles récidivaient, voire empiraient quand on diminuait les doses ou à l'arrêt du traitement, de même que les symptômes cutanés, puis cédaient à nouveau à une réadministration de corticoïdes [ Clauw DJ, Katz P, 1990 ]. Par contre, on n'observe pas de récurrence de l'hyper-éosinophilie à l'arrêt du traitement [ Glickstein SL et al, 1990 ].

Les corticoïdes peuvent également diminuer les symptômes pulmonaires [ Tazelaar HD et al, 1990 ], mais les déficits neurologiques, les myopathies, les signes de fascéite ou de sclérodermie peuvent persister ou même empirer malgré l'utilisation de doses importantes [ Clauw DJ, Katz P, 1990 ]. Du point de vue histologique, les signes inflammatoires peuvent persister et des infiltrats périvasculaires de cellules mononucléées ont été observés 8 mois après traitement par glucocorticoïdes et 17 mois après l'arrêt du L-Tryptophane. De plus, même si les infiltrats pulmonaires peuvent régresser, les modifications interstitielles pulmonaires persistent à la biopsie [ Hertzman PA et al, 1991 ]. De toute façon, plusieurs études, dont celle décrite plus avant, ont montré qu'il y avait peu d'amélioration significative au niveau de la durée et de la sévérité des symptômes chez les patients traités, par rapport à ceux non traités. Par conséquent, d'autres traitements ont été essayés.

Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens d'une part, et les analgésiques morphiniques d'autre part peuvent être utiles pour soulager les myalgies sévères, mais ils nécessitent des administrations répétées [ Kilbourne EM et al, 1990 ]. Les crampes musculaires ont pu être soulagées par la cyproheptadine

( PERIACTINE\* ) dans certains cas, à la posologie de 4 mg 2 fois par jour, et les neuropathies ont répondu de manière inconstante aux plasmaphéreses [ Hertzman PA, Gleich G, 1990 ].

Par ailleurs, on a envisagé un traitement par des agents cytotoxiques chez les patients sévèrement atteints [ Kilbourne EM et al, 1990 ], et des essais avec la ciclosporine A ont donné des résultats inconstants [ Hertzman PA et al, 1991 ].

Dans des cas graves le méthotrexate par voie orale ( 7,5 mg / kg / jour ) a diminué les paramètres biologiques en quelques semaines, avec une excellente tolérance [ Martinez-Osuna P, Espinoza LR, 1991 ], mais a eu peu d'effet sur les symptômes cliniques. On a également essayé un traitement par le cyclophosphamide dans les cas sévères, en particulier ceux s'accompagnant d'une vascularite [ Glickstein SL et al, 1990 ], ou la D-pénicillamine qui a pu dans certains cas améliorer les signes cutanés [ Martinez-Osuna P, Espinoza LR, 1991 ].

De plus, de par les analogies existant entre le SEM et le syndrome hyperéosinophilique, quelques patients ont été traités par des anti-paludéens de synthèse ou l'hydroxyurée, ces tentatives ponctuelles se soldant par des échecs [ Savy JM, 1991 ]. De même, les caractéristiques cutanées et musculaires du SEM semblent similaires à celles du syndrome carcinoïde. Or un traitement par un analogue de la somatostatine, l'octréotide, permet une résolution des symptômes musculaires chez les patients atteints de ce syndrome [ Smith S et al, 1990 ] et en plus, il inhibe la fonction des éosinophiles chez l'animal [ Etienne A et al, 1989 ]. Mais l'essai de cette thérapeutique s'est avéré ici sans succès, bien qu'elle soit très bien tolérée [ Clauw DJ, Katz P, 1990 ].

Par ailleurs, certains auteurs ont observé une amélioration des signes cutanés par l'isotrétinoïne à la posologie de 60 mg / jour [ Freundlich B et al, 1990 ]. En effet, dans certaines conditions, elle

peut diminuer la synthèse du collagène [ Ohta A, Uitto J, 1987 ] et elle a donc été utilisée pour traiter la sclérodermie [ Maurice PD et al, 1989 ].

Enfin, d'autres traitements ont été essayés sans succès, comme l'hydroxychloroquine ( PLAQUENIL<sup>®</sup> ), la colchicine, l'héparine, les  $\gamma$ globulines en IV, l'azathioprine ( IMURAN<sup>®</sup> ), la pyridoxine, la cimétidine, la méchloréthamine, la quercétine, la tryptophanase, la théophylline, les inhibiteurs calciques, les diurétiques et les antibiotiques [ Philen RM et al, 1991 ] [ Gennes C, 1991 ].

En conclusion, on peut dire que le traitement de ce syndrome reste problématique. Aux Etats-Unis, un système de recueil des informations permet de consigner les "essais" thérapeutiques de médecins de 23 centres hospitaliers, sur un registre accessible par téléphone [ Hertzman PA, Gleich G, 1990 ].

## D - Mécanisme physiopathologique

Le rôle des éosinophiles dans la pathogenèse du SEM n'est pas clair. L'éosinophilie est importante au niveau périphérique, et on peut donc supposer qu'il y a une stimulation de la production des éosinophiles de manière similaire à l'action des facteurs éosinopoïétiques [ Kirkpatrick JB, 1991 ]. Cependant, cette éosinophilie se retrouve rarement dans la réponse inflammatoire des tissus : cela peut s'expliquer par une importante dégranulation de ceux-ci in situ, ce qui fait qu'ils ne sont alors plus reconnaissables. Cette dégranulation permettrait la libération de protéines toxiques, telles que la Major Basic Protein, la neurotoxine et des protéines cationiques, dans les tissus cibles, le sérum et les urines [ Martin RW et al, 1990 ]. Or ces protéines pourraient jouer un rôle dans l'altération des tissus [ Gleich GJ, Adolphson CR, 1986 ]. D'ailleurs, des études précédentes avaient déjà permis de mettre en évidence une importante dégranulation des éosinophiles

chez des patients présentant un oedème facial et une éosinophilie périphérique [ Songsiridej V et al, 1985 ], et les auteurs ont alors suggéré que la Major Basic Protein serait un médiateur dans les oedèmes cutanés.

Par ailleurs, une augmentation de cette Major Basic Protein a également été décrite dans l'altération de l'épithélium nasal in vitro et elle pourrait provoquer une nécrose de l'endothélium [ Ayars GH et al, 1989 ].

En ce qui concerne la neurotoxine, selon certains auteurs elle participerait aux troubles neurologiques [ Durack DT et al, 1979 ] [ Ackerman SJ et al, 1983 ].

Ainsi, les éosinophiles pourraient entrer dans les tissus cibles tels que les fascias, se dégranuler et déposer des protéines toxiques au niveau des organes participant à la réaction inflammatoire. L'absence de réponse au traitement ainsi que la diminution rapide de l'hyperéosinophilie sans résolution des symptômes cliniques pourraient alors s'expliquer par la demi-vie prolongée de ces protéines toxiques déposées par les éosinophiles [ Chartash EK et al, 1990 ].

D'un autre côté, des études in vitro ont suggéré un rôle des éosinophiles dans l'activation fibroblastique [ Pincus SH et al, 1987 ]. En effet, il semble que certains facteurs de croissance fibroblastiques soient produits par les éosinophiles [ Spry CJF, 1988 ]. Des études histochimiques chez des patients atteints de SEM ont d'ailleurs montré un important dépôt de  $\beta_1$  Transforming Growth Factor dans les fascias et le derme adjacent [ Peltonen J et al, 1991 ] ; or elle jouerait un rôle dans le développement de certaines fibroses cutanées [ Peltonen J et al, 1991 ].

Effectivement, plusieurs groupes ont montré, à l'aide d'hybridations in situ, que certains fibroblastes du derme profond,

des fascias et des tissus sous-cutanés des patients contenaient un excès d'ARN messager du procollagène I, par rapport aux sujets sains [ Varga J et al, 1990 ] [ Kahari VM et al, 1990 ]. Or ceci se retrouve dans la sclérodermie et la fasciite à éosinophiles de Shulman.

En ce qui concerne la responsabilité des lymphocytes, elle est peu claire : on a retrouvé de nombreux infiltrats lymphocytaires au voisinage des lésions de fasciite des patients atteints de SEM [ Hertzman PA et al, 1990 ]. On sait, par ailleurs, que la réaction chronique du greffon contre l'hôte, qui peut entraîner des lésions cutanées proches de la sclérodermie, est due à la toxicité des lymphocytes du donneur pour le derme ( superficiel ) du receveur [ Blétry O et al, 1986 ]. De plus, on pense que les anomalies des fibroblastes et des capillaires observées dans la sclérodermie sont dues à des cytokines secrétées par les lymphocytes T et les monocytes macrophages, principalement l'interleukine 1, le Fibroblast Growth Factor et le  $\beta$ -Transforming Growth Factor, comme nous l'avons déjà vu ci-dessus. Enfin, il est possible que l'hyperéosinophilie des patients soit, elle aussi, liée à la libération de lymphokines, en particulier d'interleukines comme l'IL-5. Il serait donc intéressant d'étudier si les métabolites du Tryptophane peuvent induire la sécrétion de cytokines par les lymphocytes des patients intoxiqués [ Blétry O, 1990 ].

Par ailleurs, les auteurs se sont également demandés s'il existait des facteurs favorisant au développement du SEM. En particulier, des études immunologiques sur 22 patients et 30 témoins ont montré que 54% des patients présentaient le HLA DR4, contre 40% des témoins. Bien que cela ne témoigne pas d'une association significative entre le SEM et le HLA de classe II, le HLA DR4 a donc été trouvé plus fréquemment chez les malades que chez les témoins [ Kaufman LD et al, 1991 ].

## E - Comparaison avec d'autres syndromes décrits

### 1) Comparaison avec la fasciite à éosinophiles de Shulman

Comme nous l'avons déjà dit, un tableau clinique de fasciite éosinophilique ( FE ) peut apparaître chez des patients atteints de SEM. Certains auteurs ont même suggéré que ces deux syndromes étaient identiques. En effet, plusieurs études rétrospectives sur des cas de FE ont montré pour certains une consommation de L-Tryptophane avant le début de leur maladie [ Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM, 1990 ] [ Jaffe I et al, 1990 ] [ Freundlich B et al, 1990 ]. En particulier, on a établi que depuis 1986 la moitié des patients pour lesquels on avait diagnostiqué une FE à la fondation Mayo avait pris du L-Tryptophane [ Hertzman PA et al, 1991 ]. De plus, on peut noter que la FE a été décrite pour la première fois en 1974, c'est-à-dire la même année que la mise sur le marché de ce produit aux Etats-Unis [ Shulman LE, 1974 ].

Cette affection fait partie des sclérodermies oedémateuses et succède généralement à un effort physique inhabituel ou à des microtraumatismes répétés. Elle se manifeste par une phase initiale oedémateuse, douloureuse, atteignant un ou plusieurs membres de façon proximale ou le tronc. Un état sclérodermiforme s'installe, profondément situé dans la peau, paraissant respecter le derme superficiel et adhérent aux plans profonds, entraînant une gêne fonctionnelle marquée. On observe également un aspect en peau d'orange. Les extrémités sont respectées et il n'y a pas de phénomène de Raynaud [ Texier L et al, 1980 ]. On observe des signes généraux tels que de la fièvre, une perte ou un gain de poids et de vagues malaises. Les patients se plaignent quelquefois d'arthralgies et de contractures. Des complications hématologiques graves peuvent survenir, telles qu'une anémie aplasique ou hémolytique [ Littlejohn GO, Keystone

EC, 1980 ] [ Shulman LE et al, 1979 ], une leucopénie ou une thrombopénie [ Lackhanpal S et al, 1988 ] [ Michet CJ et al, 1981 ]. L'absence de manifestations viscérales est enfin le dernier critère du syndrome.

Les examens biologiques montrent une note inflammatoire avec une vitesse de sédimentation élevée, une hypergamma-globulinémie à IgG, et surtout une hyperéosinophilie ( 25 à 30% des leucocytes ). Sur le plan immunologique, on a signalé la présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires à des titres faibles. En immunofluorescence directe, on peut mettre en évidence des dépôts d'immunoglobulines et de C<sub>3</sub> sur la membrane basale et sur les fascias.

L'histologie révèle, à un stade précoce, une atteinte primitive du derme profond, de l'hypoderme et des fascias, faite de sclérose hyaline du collagène et d'infiltrats périvasculaires constitués de lymphocytes, d'histiocytes et parfois d'éosinophiles. Cette réaction inflammatoire peut s'étendre à l'épimysium, périmysium et à l'endomysium. On peut observer une myosite avec dégénérescence, nécrose et régénération des fibres musculaires [ Doyle JA, Ginsburg WW, 1989 ]. La corticothérapie permet une guérison complète progressive chez la plupart des patients, sans qu'il y ait toujours de corrélation entre l'évolution des symptômes cliniques et celle des valeurs biologiques [ Lackhanpal S et al, 1988 ].

Jusqu'à présent, on a décrit environ 200 cas de FE, la plupart se situant dans une tranche d'âge de 30 à 60 ans [ Glickstein SL et al, 1990 ].

Le tableau VIII permet de comparer les caractéristiques cliniques et biologiques respectives de la FE et du SEM, selon une étude effectuée par Varga J et ses collègues.

## TABLEAU VIII

Caractéristiques cliniques, biologiques et démographiques de patients atteints de SEM et de FE.

D'après J of Rheum. 1991, T 18, n° 2, p 259-63.

| Caractéristiques                        | SEM (n=15)     | FE (n=11)       |
|---|----------------|-----------------|
| Age (années)                            | 53,8 (+/-15,6) | 44,5 (+/- 15,9) |
| Sexe (% de femmes)                      | 93             | 73              |
| Date du diagnostic                      | Mars-Déc. 89   | 1970 - 1989     |
| Déclenchement par un exercice physique  | 0 %            | 27 %            |
| Hospitalisation                         | 40 %           | 0 %             |
| Localisation de la fasciite:            |                |                 |
| - avant-bras                            | 100 %          | 100 %           |
| - jambes                                | 100 %          | 73 %            |
| - torse                                 | 53 %           | 36 %            |
| Exanthème cutané                        | 73 %           | 18 %            |
| Contractures musculaires                | 40 %           | 36 %            |
| Arthralgies                             | 73 %           | 36 %            |
| Fièvre                                  | 33 %           | 0 %             |
| Faiblesse musculaire ou myopathie       | 60 %           | 9 %             |
| Atteinte viscérale :                    |                |                 |
| - pulmonaire                            | 73 %           | 0 %             |
| - gastro-intestinale                    | 53 %           | 9 %             |
| - cardiaque                             | 47 %           | 0 %             |
| Atteinte neurologique :                 |                |                 |
| - neuropathie périphérique              | 40 %           | 0 %             |
| - syndrome du canal carpien             | 0 %            | 27 %            |
| VS                                      | 21,5           | 40,4            |
| Nombre d'éosinophiles / mm <sup>3</sup> | 3557           | 1315            |
| CPK ( UI / litre )                      | 25,8           | 71,9            |
| Aldolase ( UI / litre )                 | 10             | 4,6             |

On voit donc qu'il existe certaines similitudes entre les deux syndromes :

- tout d'abord, ils touchent tous les deux une tranche d'âge d'environ 30 à 70 ans, avec une proportion féminine majoritaire ;
- les troubles cutanés sont identiques au point de vue clinique et histopathologique : on retrouve dans les deux syndromes une induration, des oedèmes et un aspect en peau d'orange, à peu près de même localisation, sans phénomène de Raynaud. De plus, les biopsies cutanées montrent les mêmes caractéristiques ;
- dans les deux syndromes, on observe des contractures musculaires et une hyperéosinophilie périphérique cependant plus importante dans le SEM ;
- bien que cela n'apparaisse pas ici, les patients atteints de FE présentent souvent des signes généraux identiques à ceux rencontrés dans le SEM : fièvre, malaises, variations de poids. On peut retrouver des complications hématologiques dans le SEM, telles qu'une thrombopénie ou une anémie, tout comme dans la FE, et des cas de microangiopathie ont été observés dans la FE, tout comme dans le SEM [ Martin RW et al, 1990 ]. De plus, bien qu'ici les patients atteints de SEM aient présenté des atteintes viscérales gastro-intestinales dans 53% des cas, elles sont en général rares, comme dans la FE [ Bulpitt KJ et al, 1990 ].

Cependant, un certain nombre de caractéristiques permet de différencier ces deux syndromes :

- tout d'abord, contrairement au SEM, dans tous les cas la FE se déclenche après un exercice physique intense ou un traumatisme. On peut tout de même noter que dans certains cas de SEM, les myalgies ont également suivi un effort physique [ Shulman LE, 1990 ] ;
- le début de la maladie est moins brutal pour la FE, où l'on ne retrouve pas les myalgies sévères rencontrées dans le SEM, et qui ont nécessité une hospitalisation dans 40% des cas, alors

que chez les cas de FE, aucune hospitalisation n'a été effectuée ;

- on observe beaucoup moins d'exanthèmes cutanés, de faiblesse musculaire et d'arthralgies dans la FE que dans le SEM ;

- aucun cas de FE n'a présenté de troubles pulmonaires ou cardiaques, qui sont en revanche fréquents dans le SEM, ni de neuropathie périphérique ; par contre, le syndrome du canal carpien s'observe plus fréquemment dans la FE que dans le SEM ;

- la CPK, bien que normale dans les deux syndromes, est beaucoup plus élevée dans la FE que dans le SEM où elle est souvent basse ;

- la VS est augmentée dans la FE, contrairement au SEM ( malgré une inflammation significative montrée par la biopsie ) ;

- l'aldolase est élevée dans le SEM mais pas dans le FE ;

- bien que cela ne figure pas ici, dans la FE on observe toujours une hypergammaglobulinémie, avec des dépôts d'immunoglobuline et de C<sub>3</sub> [ Barnes L et al, 1979 ], ce que l'on ne retrouve pas dans le SEM ;

- enfin, la réponse à la corticothérapie diffère dans les deux syndromes : dans la FE on obtient souvent une résolution complète, alors que, comme nous l'avons déjà vu, l'efficacité dans le SEM n'a pas été significative. De plus, en ce qui concerne l'évolution, elle est beaucoup moins grave dans la FE où les décès sont rares, contrairement au SEM.

Par ailleurs, l'étude menée par Varga et ses collègues a montré que la FE peut apparaître sans qu'il y ait de consommation de L-Tryptophane : aucun des 11 patients atteints de FE n'en avait pris. Il semble donc que ces deux syndromes soient bien distincts, et que la FE puisse se développer indépendamment du SEM. La FE survenant chez les patients atteints de SEM serait alors une manifestation tardive et sévère dans l'évolution clinique, et le seul véritable lien entre les deux syndromes est l'hyperéosinophilie, ce

qui suggère que ces cellules jouent un rôle prépondérant dans le développement de tels troubles [ Roubenoff R et al, 1990 ].

## 2.) Comparaison avec le syndrome hyper-éosinophilique

L'importance de l'éosinophilie périphérique a conduit certains auteurs à se demander si le SEM ne pourrait pas être une forme du syndrome hyperéosinophilique ( SHE ). En effet, celui-ci se manifeste également par de la fièvre, une dyspnée, une toux avec infiltrats pulmonaires, un exanthème maculopapulaire ou urticarien, une faiblesse musculaire, une hépatomégalie, des neuropathies, une vascularite, une anémie et surtout une hyperéosinophilie [ Fauci AS et al, 1982 ] ( Voir tableau IX ). Cependant, plusieurs caractéristiques du SEM ne se retrouvent pas dans le SHE, en particulier les myalgies sévères, les oedèmes des extrémités, le prurit, l'alopecie tardive, l'atteinte cutanée sclérodermiforme et la fasciite, les arthralgies, le syndrome du canal carpien et les contractures. De même, le SHE est caractérisé par une augmentation des IgE et la présence d'immun-complexes, ce que l'on ne retrouve pas dans le SEM. De plus, l'apparition de thromboembolies, d'atteintes cardiaques et du système nerveux central y est beaucoup plus fréquente.

on voit donc que ces deux syndromes sont bien distincts, le lien entre les deux étant là encore l'hyperéosinophilie [ Shulman LE, 1990 ].

## TABLEAU IX

Caractéristiques cliniques et biologiques du SEM et du SHE.

D'après Arthritis and Rheum, 1990, T 33, n° 7, p 913-7.

| Caractéristiques                         | SEM  | SHE |
|--|------|-----|
| Myalgies                                 | +++* | +   |
| Dyspnée                                  | +    | ++  |
| Toux et infiltrats pulmonaires           | +/-  | ++  |
| Prurit                                   | ++   | +/- |
| Exanthème :                              | +    | +   |
| - maculopapulaire                        | +    | +   |
| - urticarien                             | +    | +   |
| Alopécie                                 | +    | -   |
| Oedèmes                                  | ++   | -   |
| Faiblesse musculaire                     | +    | +   |
| Hépatomégalie                            | +    | +   |
| Augmentation de l'aldolase               | +    | ?   |
| Sclérodermie                             | +    | -   |
| Fascéite                                 | ++   | -   |
| Atteinte cardiaque                       | +/-  | ++  |
| Polyneuropathie axonale                  | ++   | ++  |
| Atteinte du SNC                          | -    | +   |
| Arthralgies                              | +    | -   |
| Syndrome du canal carpien                | +    | -   |
| Contractures                             | +    | -   |
| Eosinophilie                             | +++  | +++ |
| Anémie                                   | +    | +   |
| Augmentation des IgE                     | -    | +   |
| Immun-complexes                          | -    | +   |
| Anticorps anti-nucléaires                | +    | -   |
| Présence de lymphocytes dans les lésions | +    | +   |
| "  d'éosinophiles  "  "                  | +/-  | +   |
| Vascularite                              | +    | +   |
| Thrombo-embolie                          | +    | ++  |

\* +++ : très fréquent

++ : fréquent

+ : apparu dans un nombre significatif de cas

+/- : variable

- : non apparu

? : inconnu

### 3 ) Comparaison avec le syndrome des huiles toxiques d'Espagne

Le syndrome éosinophilie-myalgies présente des similitudes frappantes avec le syndrome des huiles toxiques d'Espagne ou TOS. Il s'agit aussi d'une épidémie explosive survenue au printemps 1981 en Espagne, qui a touché plus de 20000 personnes, 11000 ayant dû être hospitalisées et environ 350 étant décédées [ Kilbourne EM et al, 1983 ]. Ce syndrome a été associé à l'ingestion d'huile frelatée importée de France pour un usage industriel, puis vendue en Espagne à des classes défavorisées sous le nom d'huile d'olive, et donc destinée à l'alimentation. Bien qu'aucun contaminant n'ait été isolé chimiquement, on a constaté que certains échantillons contenaient des taux élevés d'aniline et d'acétanilide, qui sont des toxiques connus [ Roubenoff R et al, 1990 ]. Mais l'étiologie et le mécanisme physiopathologique de cette affection n'ont pas encore pu être élucidés [ Posada de la Paz M et al, 1991 ].

Dans un premier temps, les patients présentaient une fièvre, des céphalées, une toux et une dyspnée avec infiltrats pulmonaires, un exanthème cutané, un prurit, un amaigrissement, une hyperéosinophilie et des troubles gastro-intestinaux. Puis s'installaient des myalgies, des contractures, une atrophie musculaire, des neuropathies, des oedèmes de la face et des membres, une sclérodermie [ Gresh JP et al, 1990 ], un phénomène de Raynaud [ Gilsanz V, 1982 ], et une alopécie. On a également observé une hypertension artérielle pulmonaire tardive dans 20 % des cas [ Garcia-Dorado D et al, 1983 ].

Aucun traitement n'a été efficace, bien que les corticoïdes permettent une diminution rapide de l'éosinophilie. Cette affection a touché surtout des femmes, et on a constaté qu'il y avait une association avec le HLA DR3-DR4 [ Vicario JL et al, 1982 ].

La comparaison des différentes caractéristiques du TOS et du SEM figure dans le tableau X.

Tout d'abord, dans les deux syndromes, on remarque qu'une grande proportion des malades est de sexe féminin. On y retrouve les mêmes signes généraux, ainsi que des myalgies, contractures, une faiblesse musculaire, des symptômes pulmonaires, des arthralgies et les mêmes troubles cutanés. Dans les deux cas, on peut avoir des complications cardiaques, pulmonaires à type d'hypertension artérielle pulmonaire ( non figuré ici ), des neuropathies et une vascularite.

Du point de vue biologique, on constate dans les deux syndromes une éosinophilie importante, une augmentation de l'aldolase, des transaminases modérément élevées et une CPK normale ( non figuré ici ) [ Shulman LE, 1990 ], la présence d'anticorps anti-nucléaires à de faibles titres, et quelquefois une anémie. La VS est normale dans la plupart des cas. Par ailleurs, il est à noter que dans le SEM aussi on a retrouvé une proportion importante de personnes présentant le HLA DR4 [ Kaufman LD et al, 1991 ].

Enfin, dans les deux syndromes, le traitement par corticoïdes s'est avéré insuffisant, ne permettant qu'une résolution des valeurs biologiques.

Les caractéristiques histologiques du TOS et du SEM sont également similaires [ Hertzman PA et al, 1991 ], avec une inflammation du péri et de l'épimysium, des infiltrats constitués de cellules mononucléées avec peu d'éosinophiles et, au niveau de la moelle osseuse, une hyperplasie des précurseurs des éosinophiles.

## TABLEAU X

Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et  
démographiques du SEM et du TOS.

D'après Arthritis and Rheum, 1990, T 33, n° 7, p 913-7 et p 918-29

| Caractéristiques                         | SEM   | TOS   |
|--|-------|-------|
| % de femmes                              | 80    | 90    |
| Myalgies                                 | +++   | ++    |
| Dyspnée                                  | +     | ++    |
| Toux et infiltrats pulmonaires           | + / - | +     |
| Prurit                                   | ++    | +     |
| Exanthème                                | +     | +     |
| Alopécie                                 | +     | +     |
| Oedèmes                                  | ++    | ++    |
| Faiblesse musculaire                     | +     | +     |
| Hépatomégalie                            | +     | +     |
| Sclérodermie                             | +     | +     |
| Fascéite                                 | ++    | ++    |
| Atteinte cardiaque                       | + / - | +     |
| Polyneuropathie axonale                  | ++    | ++    |
| Atteinte du SNC                          | -     | +     |
| Arthralgies                              | +     | +     |
| Syndrome du canal carpien                | +     | +     |
| Contractures                             | +     | ++    |
| Eosinophilie                             | +++   | ++    |
| Anémie                                   | +     | +     |
| Augmentation de l'aldolase               | +     | +     |
| Augmentation des IgE                     | -     | + / - |
| Immun-complexes                          | -     | -     |
| Anticorps anti-nucléaires                | +     | +     |
| Présence de lymphocytes dans les lésions | +     | +     |
| "    d'éosinophiles    "    "            | + / - | + / - |
| Vascularite                              | +     | +     |
| Thromboembolie                           | +     | ++    |
| Phénomène de Raynaud                     | -     | +     |
| Sclérodactylie                           | -     | +     |
| Augmentation de la VS                    | + / - | + / - |

Les différences entre le TOS et le SEM sont peu nombreuses mais notables :

- tout d'abord, les manifestations pulmonaires sont plus fréquentes et importantes dans le TOS que dans le SEM, de même que les complications à type de thrombo-embolie et la sclérodermie [ Hertzman PA et al, 1991 ] ;
- dans le TOS, on observe une atteinte du système nerveux central, des phénomènes de Raynaud et une sclérodactylie, ce que l'on ne retrouve pas dans le SEM ;
- enfin, l'augmentation des IgE, retrouvée dans 37 à 50 % des cas de TOS, est par contre très rare dans le SEM [ Tabuenca JM, 1981 ].

En conclusion, un lien épidémiologique entre les deux syndromes n'a pas pu être établi. La ressemblance entre les deux suggère seulement un mécanisme pathologique identique, par une activation des éosinophiles par exemple [ Belongia EA et al, 1990 ], ou une réponse inflammatoire analogue à différents contaminants [ Philen RM et al, 1991 ].

Ainsi, le SEM présente de nombreuses caractéristiques communes avec d'autres syndromes, tels que la fasciite à éosinophiles de Shulman, le syndrome hyperéosinophilique idiopathique et le syndrome des huiles toxiques d'Espagne. Cependant, il semble bien que ce soit une entité à part entière, que l'on doit considérer comme un nouveau syndrome, avec toutes ses originalités.

## CHAPITRE IV - DISCUSSION

\*\*\*\*\*

## A ) Hypothèses en faveur de la responsabilité du L-Tryptophane lui-même

Tout d'abord, il faut rappeler que le besoin minimum de l'adulte en L-Tryptophane est estimé à 200 mg/jour et que la ration protéique occidentale en apporte déjà entre 1 et 3 g/jour. Or les malades en ingéraient jusqu'à 10 g supplémentaires par jour et ceci pendant des mois. On peut donc s'interroger sur les effets de cette " intoxication " par une substance dont les métabolites possèdent une importante activité biologique.

### 1 ) Effets connus du L-Tryptophane et de ses métabolites

On a déjà observé des exemples de toxicité due à une consommation importante de L-Tryptophane : ainsi des vaches mises au pâturage dans des herbages riches en Tryptophane ont développé une hyperéosinophilie et une pneumonie interstitielle mortelle. Des investigations ont montré que le Tryptophane présent à des taux inhabituellement élevés dans cette herbe était métabolisé par les micro-organismes des ruminants en 3-méthyl indole. Or ce métabolite est responsable d'une pneumotoxicité dépendant du système cytochrome P450 [ Selman IE et al, 1974 ] [ Carlson JR et al, 1972 ]. On a donc suggéré un mécanisme identique dans le SEM, mais celui-ci n'expliquerait pas les autres symptômes observés, notamment les myalgies. Par ailleurs, dans l'est de l'Afrique, on a observé des cas de fibrose endo-myocardique chez des personnes consommant des quantités importantes de bananes, qui est riche en L-Tryptophane [ Crawford MA, 1962 ].

En ce qui concerne les métabolites du L-Tryptophane, on connaît bien par exemple la neurotoxicité de l'acide quinolinique,

qui agit comme un agoniste sur les récepteurs du N-méthyl aspartate, et module ainsi la transmission des acides aminés excitateurs. Expérimentalement, il entraîne une dégénérescence des fibres nerveuses [ Freese A et al, 1990 ] ; or certains auteurs pensent que dans le SEM, la présence de myalgies souvent associées à un déficit musculaire serait plutôt la conséquence d'une atteinte neurologique périphérique, compte-tenu de l'intégrité des fibres musculaires habituellement constatée à la biopsie. De plus, des études expérimentales sur des rats ont montré que des injections intra-péritonéales de Tryptophane augmentaient sensiblement la concentration cérébrale d'acide quinolinique : après administration d'une dose faible de Tryptophane ( 12,5 mg/kg ), équivalant à environ 5% de la ration alimentaire quotidienne, le taux d'acide quinolinique est multiplié par 3 ; et quand on augmente les doses ( 250 mg/kg ), il est multiplié par plus de 200 et dépasse le seuil de neurotoxicité, alors que le taux de sérotonine est seulement doublé [ During MJ et al, 1989 ].

D'un autre côté, on sait qu'un excès de sérotonine, comme dans le syndrome carcinoïde [ Fries JF et al, 1973 ], peut être associé à un syndrome sclérodermiforme, une fibrose pulmonaire et endocardique, ainsi qu'à des myalgies et des arthralgies [ Smith S et al, 1990 ]. D'ailleurs, dans un protocole expérimental, Mac Donald et ses collègues ont administré 2 fois par jour des injections sous-cutanées de sérotonine chez des rats et ont constaté après 30 jours une prolifération du collagène dermique, une hyperplasie épidermique et une augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau des sites d'injection [ Mac Donald RA et al, 1958 ]. D'autres expériences semblent montrer que la sérotonine jouerait un rôle dans la prolifération des fibroblastes [ Boucek RJ, Alvarez TR, 1970 ] et donc dans les processus de sclérodermie.

Par ailleurs, il est à noter qu'en 1980, un patient myoclonique traité par 5-hydroxy Tryptophane et carbidopa a développé une pathologie à type de dermatomyosite avec éosinophilie et atrophie

des fibres musculaires. Pendant les 5 mois suivants, on a observé une atteinte sclérodermiforme avec oedème et induration cutanés au niveau des bras et des jambes [ Sternberg EM et al, 1980 ]. On a retrouvé chez ce patient des taux élevés de sérotonine, de cynurénine et d'acide 5-hydroxy indole acétique ( 5-HIAA ) urinaire et on a constaté que la cynurénine augmentait encore après réadministration de 5-hydroxy Tryptophane. En effet, la carbidopa réagirait de manière irréversible avec le phosphate de pyridoxal en formant une hydrazone, ce qui entraînerait une inhibition partielle de la décarboxylation du 5-hydroxy Tryptophane ( vitamine B6 dépendante ) et donc une déviation du métabolisme vers la voie de la cynurénine. De plus, l'enzyme de dégradation de la cynurénine, la cynuréninase, dépend elle aussi de la vitamine B6, ce qui favoriserait l'accumulation de ce métabolite. En fait, il semble que ce soit l'association 5-hydroxy Tryptophane-carbidopa qui diminue l'affinité de ces enzymes pour leur cofacteur, chez des sujets dont l'activité enzymatique, en particulier celle de la cynuréninase, est déjà déficiente. En effet, la poursuite du traitement par carbidopa seule a permis d'observer une diminution de la cynurénine, ce qui montre que seule l'association a permis le développement de la pathologie. Cependant, le blocage enzymatique est incomplet, comme le montre parallèlement l'augmentation de la sérotonine et du 5-HIAA. Les auteurs ont alors suggéré que la condition d'apparition de lésions sclérodermiformes était la présence des 2 facteurs :

- déficit enzymatique responsable d'une augmentation de la cynurénine
- et taux élevés de sérotonine.

Un cas similaire a ensuite été décrit par d'autres auteurs peu après [ Auffranc JC et al, 1985 ]. Ces observations montrent ainsi une corrélation entre le métabolisme du Tryptophane et les processus de sclérodermie.

## 2.) Hypothèse métabolique

### a.) Métabolisme du Tryptophane et sclérodermie

En effet, une anomalie du métabolisme du Tryptophane a été évoquée dans la sclérodermie. En particulier, plusieurs études chez des patients atteints de sclérodermie systémique ou localisée font état d'une excrétion augmentée de cynurénine, d'hydroxy-cynurénine et d'acide cynurénique, après une épreuve de charge en Tryptophane [ Price JM et al, 1957 ] [ De Antoni A et al, 1976 ] [ Hankes LV et al, 1972 ]. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse d'une altération de la cynuréninase hépatique, ce qui a ensuite été confirmé par le résultat des biopsies [ Binazzi M, Calandra P, 1973 ].

Or la cynuréninase assure la transformation de la cynurénine et de l'hydroxy-cynurénine en acides anthranilique et hydroxy-anthranilique, en présence de vitamine B6. Ce système étant particulièrement sensible à une carence en vitamine B6, on a tout d'abord pensé que le blocage enzymatique était dû à un déficit vitaminiq, mais cela n'a pas été confirmé par les dosages. Il semblerait que cette anomalie de la cynuréninase soit plutôt déterminée par un trouble génétique, comme le suggère l'observation familiale rapportée par Price : il s'agissait d'une jeune fille de 12 ans qui présentait des altérations de la voie de la cynurénine après prise orale de Tryptophane. Or l'étude des 21 membres de sa famille a permis de retrouver chez 11 d'entre eux un trouble du métabolisme du Tryptophane: chez ces sujets les dosages des différents métabolites après épreuve de charge ont montré une augmentation très importante de l'élimination urinaire de cynurénine [ Price JM et al, 1967 ]. Il semble donc que certaines anomalies du métabolisme du Tryptophane, en particulier concernant la voie de la cynurénine, soient d'origine génétique. Cependant, cela n'explique pas le lien entre ces déficits et l'apparition de sclérodermie, puisque ces sujets étaient

apparemment sains. Ainsi, ces données ont amené à considérer le déficit fonctionnel en kynuréninase retrouvé au cours de la sclérodermie comme :

- un marqueur génétique non spécifique, couplé avec celui déterminant la sclérodermie ;
- ou, comme le suggère Binazzi, un élément pathologique nécessaire mais non suffisant [ Binazzi M, Calandra P, 1973 ].

C'est pourquoi certains auteurs ont étudié les variations d'élimination urinaire de l'acide 5-hydroxy indole acétique ( 5-HIAA ) après test de charge en L-Tryptophane chez des patients atteints de sclérodermie, en vue d'explorer la voie des hydroxy-indoles [ Stachow A et al, 1977 ].

Ils ont ainsi constaté que le 5-HIAA urinaire n'était pas augmenté chez les malades, même après prise de L-Tryptophane, ce qui suggère un blocage enzymatique :

- soit au niveau de la Tryptophane hydroxylase ( première enzyme de dégradation du Tryptophane en sérotonine ), mais cette hypothèse est peu satisfaisante car les taux de sérotonine étaient augmentés au cours de l'étude ;
- soit au niveau des mono-amine-oxydases ( MAO ) dégradant la sérotonine en 5-HIAA, ce qui est plus vraisemblable : un déficit en MAO expliquerait en effet l'absence d'élévation du 5-HIAA et l'augmentation de sérotonine après charge en Tryptophane. L'élévation de la Tryptamine ( également dégradée par une MAO en temps normal ) oriente également vers un tel déficit.

En conclusion, les anomalies du métabolisme du Tryptophane retrouvées au cours de la sclérodermie sont :

- un déficit en kynuréninase hépatique responsable d'une augmentation de la kynurénine, substance très photosensibilisante [ Jouve I, 1985 ] ;

- une accumulation de sérotonine, déjà impliquée dans les phénomènes de fibrose cutanée, conséquence d'un éventuel déficit en MAO.

Toutes ces observations concordent donc bien avec celles de Sternberg et d'Auffranc sur les 2 patients traités par 5-hydroxy Tryptophane et carbidopa et qui avaient développé une sclérodermie par la suite.

### b ) Etude métabolique chez les patients atteints de SEM

On a déjà vu qu'une des caractéristiques cliniques du SEM était l'apparition de lésions sclérodermiformes. Certains auteurs ont étudié le métabolisme du Tryptophane chez 7 patients atteints de SEM et 5 sujets normaux [ Silver RM et al, 1990 ]. On constate que les concentrations plasmatiques de Tryptophane sont identiques dans les 2 groupes, au décours d'une prise unique de 1 g per os ( voir Tableau XI ). En revanche, les taux plasmatiques de cynurénine et d'acide quinolinique sont plus élevés chez les 7 malades ; de même il existe une différence significative entre les concentrations plasmatiques trouvées chez 4 malades étudiés au cours de l'évolution de leur SEM ( avant toute corticothérapie ) et celles observées chez les 3 autres patients déjà sous corticoïde. De plus, chez 2 de ces patients non traités, on constate que les taux de 5-HIAA urinaire sont plus élevés que chez les autres patients et les sujets sains. Ces résultats traduisent uniquement une augmentation du métabolisme du Tryptophane après une dose de charge, en sachant que la voie de la sérotonine n'a pas été explorée. Mais les auteurs suggèrent que chez ces patients, il y aurait une augmentation d'activité de l'enzyme limitante de la voie de la cynurénine, la Tryptophane pyrrolase, en présence de quantités importantes de L-Tryptophane, et il y aurait donc une déviation du métabolisme vers la voie de la cynurénine. Un des facteurs déclenchants pourrait alors être la présence d'un foyer inflammatoire pouvant entraîner une sécrétion d'endotoxine ou d'interféron gamma qui stimulent l'activité de cette enzyme.

En conclusion, tous ces résultats, y compris ceux observés dans la sclérodermie, suggèrent que ces patients ayant présenté un SEM auraient une perturbation du métabolisme du Tryptophane qui ne se manifesterait que dans des conditions particulières, telles qu'une surcharge en Tryptophane, et l'on peut également s'interroger sur l'existence de facteurs favorisants.

## TABLEAU XI

Taux plasmatique de Tryptophane et des ses métabolites chez 7 patients atteints de SEM et 5 sujets sains.

D'après New Engl. J. Med 1990, T 322, n°13, p874-81.

| Patient n°                 | Tryptophane Plasmatique | Cynurénine Plasmatique | Acide Quinolinique Plasmatique | 5 HIAA urinaire |                          |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------|
|                            |                         |                        |                                | taux de base    | taux après charge en Trp |
| 1                          | 60.8 mmol/l             | 1.59 mmol/l            | 335 mmol/l                     | 18.3 mmol/l     | 18.8 mmol/l              |
| 2*                         | 53.5                    | 9.28                   | 3221                           | 13.6            | 31.9                     |
| 3*                         | 61.4                    | 9.49                   | ?                              | ?               | ?                        |
| 4                          | 59.9                    | 2.12                   | 809                            | 19.4            | 7.8                      |
| 7                          | 29.6                    | 1.47                   | 568                            | 17.3            | 25.1                     |
| 8*                         | 25.0                    | 6.8                    | 6978                           | 8.9             | 16.2                     |
| 9*                         | ?                       | 6.68                   | 4282                           | 29.8            | 27.2                     |
| Moyenne des patients (n=7) | 48.4                    | 5.35                   | 2699                           | 17.9            | 21.2                     |
| Moyenne des témoins (n=5)  | 42.0                    | 1.65                   | 523                            | 18.8            | 19.4                     |

Trp : taux après administration orale de 1g de Tryptophane.

\* : patients non traités se trouvant dans la phase active de leur maladie.

? : donnée inconnue.

### c ) Existence de facteurs favorisants

Le rôle de tels facteurs dans le déclenchement du SEM n'a pas été entièrement tiré au clair. Ceux-ci pourraient déterminer la maladie chez tel ou tel individu, son expression clinique et/ou la sévérité du syndrome. Par exemple, on a mis en évidence que plusieurs patients atteints de SEM prenaient des médicaments tels que des benzodiazépines, mais leur rôle ici est peu clair. D'autres présentaient une insuffisance surrénalienne. Or on a montré que ceci pouvait favoriser un état inflammatoire et pourrait donc contribuer à l'expression du SEM [ Hertzman PA et al, 1991 ] [ Silver RM et al, 1990 ].

Par ailleurs, la recapture de la sérotonine est inhibée par de nombreux antidépresseurs ; par conséquent, la prise simultanée de L-Tryptophane et d'un antidépresseur par plusieurs malades a pu être responsable d'une accumulation supplémentaire de ses métabolites [ Clauw DJ et al, 1990 ] [ Herrick MK et al, 1991 ].

De plus, certains des patients consommaient des quantités relativement importantes d'alcool, ce qui a pu induire un déficit en pyridoxine et donc favoriser d'autant plus les troubles métaboliques observés [ Clauw DJ et al, 1990 ].

Enfin, on a observé qu'une grande part des malades présentaient le HLA DR4 [ Kaufman LD et al, 1991 ]. Or la présence de l'antigène DR4 est communément associée à des troubles auto-immuns et on l'a même retrouvé dans un cas de sclérodémie familiale [ Vicario JL et al, 1982 ], ce qui renforcerait l'hypothèse d'un trouble du métabolisme du Tryptophane dû à une anomalie génétique.

Ainsi on peut voir que beaucoup des caractéristiques cliniques du SEM peuvent être associées au Tryptophane lui-même, par le biais de modifications de son métabolisme

aboutissant à des substances d'importante activité biologique. Un autre argument en faveur de cette hypothèse est le fait que des cas ressemblant beaucoup au SEM aient été décrits avant l'explosive " épidémie " de l'été 1989, tels que ceux décrits par Sternberg et Auffranc chez des patients traités par 5-hydroxy Tryptophane et carbidopa, ou encore les cas de fasciite de Shulman dont l'étude rétrospective a mis en évidence une consommation antérieure de L-Tryptophane [ Freundlich B et al, 1990 ]. A ce propos, on peut d'ailleurs rappeler que Shulman a fait sa première description de fasciite à éosinophiles en 1974, année au cours de laquelle le Tryptophane a commencé à être vendu librement aux Etats-Unis [ Castot A et al, 1991 ]. Enfin, les résultats de la surveillance nationale instaurée aux Etats-Unis font état de plusieurs patients ayant développé leur maladie avant 1989 [ Swygert LA et al, 1990 ].

Cependant, la découverte de plusieurs substances, en particulier celle représentée par le pic E dans les lots incriminés, ouvre la voie à une autre hypothèse, celle de la responsabilité d'un contaminant dans ce syndrome.

## **B ) Responsabilité d'un contaminant**

### **1 ) Aspects généraux**

En faveur de cette hypothèse, rappelons l'importance de cette " épidémie " survenue à un moment bien précis, pendant une durée déterminée et qui a ensuite cédé progressivement après le retrait du marché des produits responsables. De plus, certains malades consommaient du L-Tryptophane depuis des années avant de développer le SEM en 1989 [ Swygert LA et al, 1990 ]. Enfin, la découverte d'une relation statistiquement significative entre la présence du contaminant représenté par le pic E et l'apparition du SEM donne à réfléchir, d'autant plus que ceci concorde avec des modifications récents dans le procédé de fabrication ( voir p. 38 ).

Très récemment, les effets toxiques du L-Tryptophane contaminé ont pu être reproduits chez l'animal [ Crofford LJ et al, 1990 ]. Des rats femelles Lewis, gavés pendant 38 jours avec le L-Tryptophane impliqué, ont développé des signes histologiques de fasciite mais sans éosinophilie sanguine ni atteinte neurologique, pulmonaire ou cutanée, alors que des rats "témoins" gavés avec du L-Tryptophane non contaminé n'ont développé aucun signe clinique. Dans les 2 lots, on a observé des concentrations plasmatiques de cynurénine élevées. Ces résultats plaident donc en faveur de la présence d'un facteur déclenchant dans les lots de L-Tryptophane incriminés.

Le rôle étiologique possible d'un agent infectieux dans les préparations de L-Tryptophane a été évoqué. Toutefois, les examens sérologiques et biopsiques faits à la recherche de parasites sont restés négatifs. D'autre part, aucun parasite n'a jamais été rendu responsable de syndromes voisins de celui décrit ici [ Clauw DJ et al, 1990 ].

Par ailleurs, l'association d'une hyperéosinophilie, d'une éruption et de signes pulmonaires évoque une réaction d'hypersensibilité à une substance. Sur les 8 cas étudiés par Freundlich, on a retrouvé la présence d'anticorps anti-nucléaires dans 5 cas, ce qui suggère un processus auto-immun [ Freundlich B et al, 1990 ]. Or on connaît d'autres substances capables de provoquer de tels symptômes. En particulier, on sait qu'une hyperéosinophilie peut être provoquée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de l'arsenic, les antibiotiques, les dérivés tricycliques, les phénothiazines, les opiacés, les sels d'or, l'hydralazine, le chlorpropamide, la phénytoïne et la quinidine [ Katz JD et al, 1990 ]. Il est d'ailleurs à noter que la bacitracine, qui est une des substances retrouvées dans les lots de L-Tryptophane incriminés, provoque expérimentalement une hyperéosinophilie chez le Singe [ Scudi JV et al, 1947 ].

D'autres substances sont à l'origine de pneumopathies avec hyperéosinophilie périphérique [ Cooper JA et al, 1986 ], voire d'hypertension pulmonaire, comme l'aminorex et la fenfluramine [ Follath F et al, 1971 ]. Enfin, la liste des produits à l'origine de sclérodermies toxiques, professionnelles et iatrogènes est longue ( voir page suivante ).

Cependant, l'absence d'élévation des IgE chez les malades en général ne permet pas de retenir l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité. De plus, un grand nombre de manifestations de ce syndrome ne peuvent s'expliquer par un tel mécanisme.

## CAUSES DE SCLERODERMIES PROFESSIONNELLES ET TOXIQUES.

D'après la Gazette Médicale, 1990, T 97, n° 38, p43-7.

- Chlorure de vinyl
- Résines époxy
- Métaphénylène diamine
- Trichloréthylène
- Perchloréthylène
- Benzène
- Solvants divers
- Silice ( syndrome d'Erasmus )
- Silicone
- Paraffine
- Huiles toxiques espagnoles
- Cocaïne

## SCLERODERMIES IATROGENES

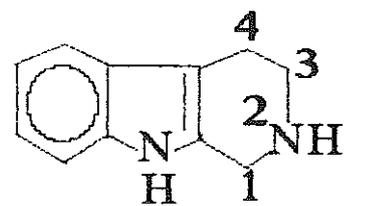
- 5 hydroxyTryptophane + carbidopa
- Anorexigènes
- Vitamine K ( intramusculaire )
- Bléomycine
- Pentazocine
- Silicone ( implants mammaires )
- Réaction chronique du greffon  
contre l'hôte

A ce propos, il est important de rappeler les similitudes cliniques frappantes existant entre le SEM et le syndrome des huiles toxiques survenu en Espagne en 1981 et qui était dû à la présence d'un contaminant dérivé de l'aniline. Or parmi les nutriments utilisés lors de la fermentation bactérienne produisant le L-Tryptophane, figure l'acide anthranilique, dont la structure chimique est très proche de celle de l'aniline [ Medsger TA, 1990 ] : ils ont en effet en commun un cycle benzénique substitué par un groupement amine. Ceci suggèrerait ainsi que ces 2 syndromes sont liés sur le plan étiologique comme sur le plan clinique. Mais la physiopathologie du syndrome des huiles toxiques n'a jamais pu être entièrement élucidée.

Récemment, on a pu établir la nature du contaminant le plus probable, représenté lors de la chromatographie par le "pic E", et qui est un dimère du L-Tryptophane. Ce composé, sous l'action des sucs gastriques, se décomposerait ensuite pour donner du L-Tryptophane et une tétrahydro- $\beta$ carboline ( cf p. 46 ). On peut donc s'interroger sur les effets de cette substance et sa responsabilité dans le déclenchement du SEM.

## 2 ) Rappels sur les $\beta$ carboline

Les carbolines sont constituées d'un noyau indole auquel est accolé un cycle pyridinique, d'où leur désignation de molécules pyrindo-indoliques. L'élément variable de cette famille de substances est la position de l'azote de la pyridine et le degré de saturation de ce cycle. Ainsi, les tétrahydro- $\beta$ carboline ( THBC ) correspondent à une position de l'azote pyridinique en 2, la pyridine étant totalement hydrogénée.



noyau cycle

indole pyridinique

Les THBC se retrouvent aussi bien dans les alcaloïdes végétaux que dans les tissus animaux, mais elles sont également largement répandues dans les productions alimentaires, leur origine étant naturelle ou technologique et leurs formes très diversifiées. En particulier, on rencontre des THBC dans les produits fermentés comme la bière, le vin, les yaourts et les fromages, leur origine étant alors microbiologique [ Rabache M, Adrian J, 1985 ]. On peut ainsi faire le rapprochement entre la synthèse industrielle de L-Tryptophane par fermentation bactérienne et la formation éventuelle d'une THBC, d'autant plus que certains auteurs pensent que ces THBC dériveraient directement du métabolisme du Tryptophane. En effet, l'utilisation d'éléments marqués a mis en évidence la synthèse de THBC à partir d'une réaction de condensation du Tryptophane avec une molécule aldéhydique [ Honecker H, Rommelspacher H, 1978 ].

Ici, il semble que la formation de THBC passe d'abord par celle du "pic E", c'est-à-dire du 1,1'-éthylidène bis ( L-Tryptophane ) [ Smith MJ et al, 1991 ]. Ce contaminant a d'ailleurs été retrouvé en plus grande quantité dans les lots suspects de L-Tryptophane, dont le procédé de fabrication comportait une étape de purification moins importante ( diminution de la quantité de charbon activé utilisé pour purifier ) ( cf p. 40 ).

Au point de vue biologique, les THBC influencent l'activité d'un grand nombre d'enzymes. En particulier, on sait qu'elles inhibent la N-acétyltransférase, la phosphodiesterase cyclique et, ce qui nous intéresse plus ici, les mono amine oxydases [ Buckholtz NS, 1980 ]. Elles augmentent ainsi la concentration de sérotonine ( entre autres ) et diminuent celle du 5HIAA. Or on a vu qu'une des conditions d'apparition de sclérodémie, une des caractéristiques cliniques du SEM, était justement une augmentation du taux de sérotonine ( voir p. 115 ).

Par ailleurs, les THBC inhiberaient la recapture de la sérotonine, ce qui contribuerait à en augmenter encore sa concentration [ Buckholtz NS, 1980 ]. Cependant, l'action des THBC sur d'autres enzymes n'a pas été étudiée ; en particulier il serait intéressant de voir si les THBC inhibent ou non l'activité de la kynuréninase hépatique, ce qui expliquerait alors l'élévation de la kynurénine et de l'acide quinolinique chez les patients atteints de SEM. Absorbées en grande quantité, ces THBC seraient alors responsables des désordres métaboliques observés dans ce syndrome.

En conclusion, on peut dire que les deux théories, celle d'un désordre métabolique d'une part, et celle de la responsabilité d'un contaminant d'autre part, se rejoignent, le contaminant pouvant être lui-même à l'origine d'anomalies du métabolisme du Tryptophane. Or certains métabolites peuvent, comme nous l'avons vu, entraîner certaines des caractéristiques du SEM :

- la kynurénine a été impliquée dans les mécanismes de sclérodémie ;
- l'acide quinolinique peut être neurotoxique ;
- la sérotonine joue un rôle dans les processus de fibrose, et, dans le syndrome carcinoïde, son excès peut également s'accompagner de myalgies et d'arthralgies.

Il serait donc utile, afin d'élucider le mécanisme physiopathologique de ce syndrome, d'étudier d'une manière approfondie le métabolisme du Tryptophane chez les malades. De plus, il serait intéressant d'observer les effets du contaminant isolé sur les rats Lewis par exemple.

## CONCLUSION

\*\*\*\*\*

Ainsi, l'apparition du SEM a eu un retentissement relativement important, puisque plus de 1500 cas ont été recensés aux Etats-Unis, ainsi qu'une soixantaine de cas en RFA, une vingtaine en France, une dizaine en Grande-Bretagne et au Canada, et quelques cas en Belgique, Suisse, Australie, Israël, au Yémen et au Japon. Le pourcentage important de patients hospitalisés ( plus d'un tiers des cas aux Etats-Unis ) témoigne de la gravité de cette affection, d'autant plus que, comme nous l'avons vu, des séquelles importantes peuvent persister et près de 30 décès ont été rapportés aux Etats-Unis.

La responsabilité de préparations diététiques à base de L-Tryptophane provenant d'une même compagnie japonaise, Showa Denko KK, est maintenant bien établie, des changements récents dans le procédé de fabrication ayant favorisé l'apparition du contaminant, le 1,1'-éthylidène bis [ L-Tryptophane ], dans le lot incriminé ( lot n° 44 ). Mais son mode d'action, ainsi que celui de la  $\beta$ -carboline qu'il engendre, n'ont pas encore été élucidés. Par ailleurs, ce contaminant lui-même pourrait n'être qu'un simple marqueur du véritable agent responsable.

D'un autre côté, comme nous l'avons vu, l'hypothèse d'une responsabilité du L-Tryptophane lui-même ou de ses métabolites n'est pas à négliger, d'autant plus qu'ici les doses ingérées étaient relativement importantes. Il se peut d'ailleurs que le contaminant en cause interagisse avec le métabolisme du L-Tryptophane.

Actuellement, les préparations à base de L-Tryptophane sont toujours suspendues. Des études approfondies sont en effet nécessaires afin de mieux connaître le mécanisme physiopathologique de cette affection.

Enfin, on peut dire que cette "affaire" du L-Tryptophane est intéressante à plus d'un titre :

- elle confirme, si cela était nécessaire, l'intérêt des méthodes actives de pharmacovigilance, animées par des structures telles que les CDC ( Centers for Disease Control ), qui ont permis en quelques mois de définir puis de décrire ce nouveau syndrome, d'en recenser plus de 1000 observations, et d'isoler moins d'un an plus tard la substance suspecte, ainsi que la nécessité de prendre rapidement les décisions de santé publique qui s'imposent ;
- pour les industriels, c'est un rappel du risque inhérent à toute modification des processus de fabrication ;
- au niveau médical, elle permettra sans doute de mieux comprendre les mécanismes de la fibrogenèse, et d'affections comme la sclérodermie, la fasciite de Shulman, et le syndrome des huiles toxiques d'Espagne ;
- enfin, elle pose à nouveau la question de l'innocuité de substances dites "naturelles" qui échappent à toute réglementation, même lorsqu'elles sont utilisées à forte dose et de manière prolongée, comme certaines vitamines et oligo-éléments.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

\*\*\*\*\*

- ACKERMAN S.J, LOEGERING D.A, VENGE P. et al.  
Distinctive cationic proteins of the human eosinophil granule-major basic protein, eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin.  
*J.Immunol* 1983, 131, p 2977-82.
  
- ADAMSON D.J.A, LEGGE J.S.  
L-Tryptophan induced eosinophilia without myalgia.  
*The Lancet* 1991, 337, n° 8755, p 1474-5.
  
- AKASHIBA T, NAKAYAMA A, MURATA A,  
inventors ; SHOWA DENKO KK, assignee.  
Process for producing L-Tryptophan, and a pure culture of a microorganism strain used in said process.  
US patent 4.363.875, 4 décembre 1982.
  
- AMOR B.  
Le syndrome éosinophilie-myalgie : en France aussi.  
*JAMA* 1990, 15, n° 199, p 2 & p 25.
  
- ASBOE HANSEN G.  
Scleroderma in carcinoid syndrome.  
*Acta Dermato Venerologica* 1959, 39, p 270-73.
  
- AUFFRANC J.C, BERBIS Ph, FABRE J.F. et al.  
Syndrome sclérodermique et poikilodermique observé au cours d'un traitement par carbidopa et 5-hydroxyTryptophane.  
*Ann.Dermatol.vénéérolog* 1985, 112, n° 9, p 691-2.
  
- AYARS G.H, ALTMAN L.C, Mc MANUS M.M. et al.  
Injurious effect of the eosinophil peroxidase-hydrogen peroxide-halide system and major basic protein on human nasal epithelium in vitro.  
*Am. Rev. Respir. Dis* 1989, 140, p 125-31.
  
- BANNER A.S, BOROCHOVITZ D.  
Acute respiratory failure caused by pulmonary vasculitis after L-Tryptophan ingestion : 2 cases reports.  
*Am. Rev. Respir. Dis* 1991, 143, p 661-4.

- BARNES L, RODNAN G.P, MEDSGER T.A. et al.  
Eosinophilic fasciitis.  
*Am. J. Pathol* 1979, 96, p 493-518.
  
- BARON D.N, DENT C.E, HARRIS H. et al.  
Hereditary pellagra-skin rash with temporary cerebellar ataxia,  
constant renal amino-aciduria and other bizarre biochemical  
features.  
*The Lancet* 1956, 2, p 421-8.
  
- BEAL M.F, KOWALL N.W, ELLISON D.W. et al.  
Replication of the neurochemical characteristics of  
Huntington's disease by quinolinic acid.  
*Nature* 1986, 13, p 519-26.
  
- BELANGE G, TERDJMAN J.P, ZIZA J.M. et al.  
Manifestations articulaires et respiratoires au cours d'un  
syndrome myalgies-éosinophilie. Apport du lavage broncho-  
alvéolaire.  
*La Presse Médic* 1990, 19, n° 32, p 1506-7.
  
- BELONGIA E.A, HEDBERG C.W, GLEICH G.J. et al.  
An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia  
syndrome associated with tryptophan use.  
*New Engl. J. Med* 1990, 323, n° 6, p 357-65.
  
- BINNAZI M, CALANDRA P.  
Tryptophan to niacin pathway in scleroderma and in  
dermatomyositis.  
*Arch. Dermatol. Forsch* 1973, 246, p 142-5.
  
- BLETRY O, FRANCES S, CADRANEL J. et al.  
Bases physiopathologiques de la sclérodémie systémique.  
*Rev. Médic. Interne* 1986, 7, p 319-27.
  
- BLETRY O.  
Myalgies et / ou sclérodémies avec hyperéosinophilie.  
Rechercher une intoxication par le Tryptophane.  
*La Gazette Médic* 1990, 97, n° 38, p 43-7.
  
- BLEVINS W.L, HERTZMAN P, TING M. et al.  
Eosinophilia- myalgia-syndrome. New Mexico.  
*MMWR* 1989, 38, n° 45, p 765-7.

- BOUCEK R.J, ALVAREZ T.R.  
5-hydroxytryptamine : a cytospecific growth stimulator of cultured fibroblasts.  
*Science* 1970, 167, p 898-9.
- BOULANGER P, POLONOVSKI J, BISERTE G. et al.  
Le Tryptophane, dans: Abrégé de Biochimie Médicale, T 2 : métabolismes et régulations. Paris: Masson,1981, p 246-51.
- BOUREE P, BONDER J.M, HODOROABA T.  
Hyperéosinophilie et myalgies dues au Tryptophane.  
*La Presse Médic* 1991, 20, n° 1, p 37.
- BUCKHOLTZ N.S.  
Neurobiology of tetrahydro  $\beta$ carbolines.  
*Life Sci* 1980, 27, p 893-903.
- Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.  
*E.M.C* instantanés médicaux, 8999-12999, 3-1990, p 27.
- BULPITT K.J, VERITY A, CLEMENTS P.J. et al.  
Association of L-tryptophan and an illness resembling eosinophilic fasciitis.  
*Arthritis and Rheum* 1990, 33, n° 7, p 918-29.
- BURDICK C.O, LUTZ R, BOWMAN S. et al.  
Tryptophan ( letters ).  
*JAMA* 1990, 264, n° 8, p 969-71.
- CALVIN E.  
Les troubles du métabolisme du Tryptophane.120 p.  
( Thèse Pharm, Marseille, 1987 ).
- CARLSON J.R, YOKOHAMA M.T, DICKINSON E.O.  
Induction of pulmonary oedema and emphysema in cattle and goats with 3-methyl indole.  
*Science* 1972, 176, p 298-9.
- CASTIELLO R.J, LYNCH P.J.  
Pellagra and the carcinoïd syndrome.  
*Arch.Dermatol* 1972, 105, p 574-7.

- CASTOT A, BIDAULT I, BOURNERIAS I. et al.  
Syndrome " éosinophilie-myalgies " dû à des produits contenant du L-Tryptophane.  
*Thérapie* 1991, 46, n° 5, p 355-65.
- CATTON C.K, ELMER J.C, WHITEHOUSE A.C. et al.  
Pulmonary involvement in the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Chest* 1991, 99, n° 2, p 327-9.
- CDC, Epidemiologic Notes And Reports.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome. New Mexico.  
*JAMA*, 1989, 262, n° 22, p 3116.
- CDC, Epidemiologic Notes And Reports.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome associated with ingestion of L-tryptophan. United States, through August 24, 1990.  
*JAMA* 1990, 264, n° 13, p 1655.
- CDC, Epidemiologic Notes And Reports.  
Analysis of L-tryptophan for the etiology of eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*JAMA* 1990, 264, n° 13, p 1656.
- CDC, Epidemiologic Notes And Reports.  
Analysis of L-tryptophan for the etiology of eosinophilia-myalgia syndrome.  
*JAMA* 1990, 264, n° 20, p 2620.
- CDC : Update.  
Analysis of L-tryptophan for the etiology of eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Arch. Dermatol* 1991, 127, n° 1, p 18.
- CHARTASH E.K, GIVEN W.P, VISHNUBHAKAT S.M. et al.  
L-tryptophan induced eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1527-33.
- CHENG T.O.  
Correspondance : manifestations articulaires et respiratoires au cours d'un syndrome éosinophilie-myalgies.  
*La Presse Médic* 1990, 19, n° 32, p 1506-7.

- CHIBA S, MIYAGAWA K, TANAKA T. et al.  
Tryptophan associated eosinophilia-myalgia-syndrome and pancreatitis.  
*The Lancet* 1990, 336, n° 8707, p 121.
- CLAUW D.J, KATZ P.  
Treatment of the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*New Engl. J. Med* 1990, 323, n° 6, p 417.
- CLAUW D.J, NASHEL D.J, UMHAU A. et al.  
Tryptophan-associated eosinophilic connective tissue disease. A new clinical entity ?  
*JAMA* 1990, 263, n° 11, p 1502-6.
- CONNOLLY S.M, QUIMBY S.R, GRIFFING W.L. et al.  
Scleroderma and L-tryptophan : a possible explanation of the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*J. Am. Academ. Dermatol* 1990, 23, n° 3, p 451-7.
- COOPER J.A, WHITE D.A, MATTHAY R.A.  
Drug-induced pulmonary disease. Part 2. Non toxic drugs.  
*Am. Rev. Respir. Dis* 1986, 133, p 488-505.
- COPPEN A, NOGUERA R.  
L-tryptophan in depression.  
*The Lancet* 1970, 1, p 1111.
- COTSARELIS G, WERTH V.  
Tryptophan-induced eosinophilic fasciitis.  
*J. Am. Acad. Dermatol* 1990, 23, n° 5, p 938-41.
- CRAWFORD M.A.  
Excretion of 5-hydroxy indole acetic acid in East africans.  
*The Lancet* 1962, 1, p 352-3.
- CROFFORD L.J, RADER J.I, DALAKAS M.C. et al.  
Tryptophan implicated in human eosinophilia-myalgia-syndrome causes fasciitis and perimyositis in the Lewis rat.  
*J. Clin. Invest* 1990, 86, p 1757-63.

- DE ANTONI A, MUGGEO M, COSTA C. et al.  
Tryptophan metabolism " via " nicotinic acid in patients with scleroderma.  
*Acta Vitamin. Enzymol* 1976, 30, p 134-9.
- DEGOS R, TOURAINE R, GODEAU P.  
Manifestations cutanées du syndrome carcinoïdien.  
*Ann. Dermatol. Syphillographie* 1972, 99, n° 3, p 243-56.
- DESSEIN L.  
Le Tryptophane. Métabolisme normal et variations physiopathologiques. 57 p.  
( Thèse Pharm, Paris V, 1986, n°155 ).
- DICKER R.M, JAMES N, CUNHA B.A.  
The eosinophilia-myalgia-syndrome with neuritis associated with L-tryptophan use.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 12, p 957-8.
- DILLON J.C.  
Le syndrome myalgies-éosinophilie. Toxicité d'un contaminant accidentel du L-Tryptophane.  
*Cah. Nutr. Diét* 1992, 27, n° 2, p 90-4.
- DOUGLAS A.S, EAGLES J.M, MOWAT N.A.G.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome associated with tryptophan.  
*British Medic. J* 1990, 301, n° 6748, p 387-8.
- DOYLE J.A, GINSBURG W.W.  
Eosinophilic fasciitis.  
*Med. Clin. North Am* 1989, 73, p 1157-66.
- DREUX C.  
Biochimie des tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Méthode de dépistage précoce de ces tumeurs.  
*Ann. Gastro-entérol* 1977, 13, n° 4, p 367-77.
- DUBIN D.B, KWAN T.H, MORSE M.O. et al.  
Cutaneous mucinosis in a patient with eosinophilia-myalgia-syndrome associated with L-tryptophan ingestion.  
*Arch. Dermatol* 1990, 126, n° 11, p 1517-8.

- DUFFY J.  
Clarification of contaminants in L-tryptophan.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 113, n° 9, p 721-2.
- DURACK D.T, SUMI S.M, KLEBANOFF S.J.  
Neurotoxicity of human eosinophils.  
*Proc. Natl. Acad. Sci ( USA )* 1979, 76, p 1443-7.
- DURING M.J, FREESE A, HEYES M.P. et al.  
Neuroactive metabolites of L-Tryptophane, serotonin and quinolinic acid, in striatal extracellular fluid. Effect of tryptophan loading.  
*FEBS Letters* 1989, 247, n° 2, p 438-44.
- EIDSON M, VOORHEES R, TANUZ M. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome and L-tryptophan containing products. New Mexico, Minnesota, Oregon, and New-York, 1989.  
*MMWR* 1989, 38, n° 46, p 785-8.
- EIDSON M.  
Tryptophan ( letters ).  
*JAMA* 1990, 264, n° 8, p 969-71.
- EIDSON M, PHILEN R.M, SEWELL C.M. et al.  
L-tryptophan and eosinophilia-myalgia-syndrome in New-Mexico.  
*The Lancet* 1990, 335, n° 8690, p 645-8.
- ELIA G, HANSON L, RAOTMA H.  
L-tryptophan and 5-hydroxytryptophan in the treatment of depression.  
*Acta Psychiatrica Scand* 1978, 57, n° 3, p 239-52.
- ESTRADA C.A, HARRINGTON D.W, GLASBERG M.R.  
Eosinophilic myositis : an expression of L-tryptophan toxicity ?  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1554-6.
- ETIENNE A, SOULARD C, THONIER F. et al.  
Modulation of eosinophil recruitment in the rat by the platelet-activating factor ( PAF ) antagonist, BN 52021, the somatostatin analog, BIM 23014, and by cyclosporin A.  
*Prostaglandins* 1989, 37, p 345-57.

- FALLET C.  
Les accidents du Tryptophane.  
*Le Moniteur des Pharm. et des Lab* 1992, n° 1975, p 62-3.
- FARMER K.L, HEBERT A.A, RAPINI R.P. et al.  
Dermal mucinosis in the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Arch. Dermatol*, 1990, 126, n° 11, p 1518-20.
- FAUCI A.S, HARLEY J.B, ROBERTS W.C. et al.  
The idiopathic hypereosinophilic syndrome : clinical, physiopathologic, and therapeutic considerations.  
*Ann. Intern. Med* 1982, 97, p 78-92.
- FLANNERY M.T, WALLACH P.M, ESPINOZA L.R. et al.  
A case of the eosinophilia-myalgia-syndrome associated with use of an L-tryptophan product.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 4, p 300-3.
- FOLLATH F, BURKART F, SCHWEIZER W.  
Drug-induced pulmonary hypertension ?  
*British Med. J* 1971, 1, p 265-6.
- FREESE A, SCHWARTZ K.J, DURING M.  
Potential neurotoxicity of tryptophan.  
*Ann. Intern. Med* 1988, 108, n° 2, p 312-3.
- FREESE A, SCHWARTZ K.J, DURING M.J. et al.  
Kynurenine metabolites of tryptophan : implications for neurologic diseases.  
*Neurology* 1990, 40, p 691-5.
- FREUNDLICH B, WERTH V.P, ROOK A.H. et al.  
L-tryptophan ingestion associated with eosinophilic fasciitis but non progressive systemic sclerosis.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 10, p 758-62.
- FRIES J.F, LINDREN A, BULL J.M.  
Scleroderma-like lesions and the carcinoid syndrome.  
*Arch. Intern. Med* 1973, 131, p 550-3.
- GAINOR C.  
Rare blood disease not linked to Canadian drug.  
*The Medical Post* 1990, Jan 23 : 8 ( col 5 ).

- GARCIA-DORADO D, MILLER D.D, GARCIA E.J. et al.  
An epidemic of pulmonary hypertension after toxic rapeseed oil ingestion in Spain.  
*J. Am. Coll. Cardiol* 1983, 1, p 1216-22.
- GENNES C.  
Syndrome éosinophilie-myalgies et Tryptophane.  
*Le Concours Médical* 1991, 113, n° 9, p 675-8.
- GILSANZ V.  
Late features of toxic syndrome due to denaturated rapeseed oil.  
*The Lancet* 1982, 1, p 335-6.
- GLEICH G.J, ADOLPHSON C.R.  
The eosinophilic leukocyte : structure and function.  
*Adv. Immunol* 1986, 39, p 177-253.
- GLICKSTEIN S.L, GERTNER E, SMITH S.A. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome associated with L-tryptophan use.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1534-43.
- GORDON M.L, LEBWOHL M.G, PHELPS R.G. et al.  
Eosinophilic fasciitis associated with tryptophan ingestion. A manifestation of eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Arch. Dermatol* 1991, 127, n° 2, p 217-20.
- GRESH J.P, VASEY F.B, ESPINOZA L.R. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome in association with L-tryptophan ingestion.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1557-8.
- GULLINO P.  
Studies on metabolism of amino-acids and related compounds in vivo. Toxicity of essential amino-acids, individually and in mixtures, and protective effects of L-arginine.  
*Arch. Biochem* 1956, 64, p 319-32.
- HAAS C, DUHURT S, LOWENSTEIN W. et al.  
Lettres : myalgies et hyperéosinophilie induites par le Tryptophane. Une observation.  
*La Presse Médic* 1990, 19, n° 23, p 1103.

- HAMON M, BOURGOIN S, MOROT-GAUDRY Y. et al.  
Role of active transport of tryptophan in the control of 5-hydroxytryptamine biosynthesis.  
*Advanc. Bioch. Psychopharmacol* 1974, 11, p 153-62.
- HANKES L.V, BROWN R.R, LEKLEM J. et al.  
Metabolism of C<sup>14</sup> labeled enantiomers of tryptophan, kynurenine and hydroxykynurenine in humans with scleroderma.  
*J. Invest. Dermatol* 1972, 58, p 85-95.
- HARTMAN E, MEAD B.T.  
Tryptophan in psychopharmacology.  
*JAMA* 1980, 243, n° 10, p 1089.
- HEIMAN-PATTERSON T.D, BIRD S.J, PARRY G.J. et al.  
Peripheral neuropathy associated with eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Ann. Neurol* 1990, 28, n° 4, p 522-8.
- HERTZMAN P.A, BLEVINS W.L, MAYER J. et al.  
Association of the eosinophilia-myalgia-syndrome with the ingestion of tryptophan.  
*New Engl. J. Med* 1990, 322, n° 12, p 869-73.
- HERTZMAN P.A, GLEICH G.  
Treatment of eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*New Engl. J. Med* 1990, 323, n° 6, p 417-8.
- HERTZMAN P.A, FALK H, KILBOURNE E.M. et al.  
The eosinophilia-myalgia-syndrome : the Los Alamos conference.  
*J. of Rheum* 1991, 18, n° 6, p 867-73.
- HONECKER H, ROMMELSPACHER H.  
Tetrahydronorharmane ( tetrahydro  $\beta$ carboline ) : a physiologically occurring compound of indole metabolism.  
*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1978, 305, p 135-41.
- HOUPPT J.B.  
Tryptophan. New questions for an old amino-acid.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1431-4.

- IVEY M, EICHENHORN M.S, GLASBERG M.R. et al.  
Hypercapnic respiratory failure due to L-tryptophan-induced eosinophilic fasciitis.  
*Chest* 1991, 99, n° 3, p 756-7.
  
- JACQUOT C.  
La sérotonine, dans : Pharmacologie Fondamentale. Paris : Ellipses Marketing, 1989, p 47-64.
  
- JAFFE J.P, GERTNER E, MILLER W.  
Absent neutrophil alkaline phosphatase in the EMS associated with L-tryptophan use.  
*Am. J. Hematol* 1991, 36, n° 4, p 280-1.
  
- JAFFE I, KOPELMAN R, BAIRD R. et al.  
Eosinophilic fasciitis associated with the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Am. J. Med* 1990, 88, p 542-6.
  
- JAVILLIER M, POLONOVSKI M, FLORKIN M. et al.  
Biosynthèse du Tryptophane, dans : Traité de Biochimie Générale, T 3 : Métabolisme des substances azotées. Paris : Masson, 1972, p 267-71.
  
- JOUVE I.  
Syndromes dermatologiques et troubles du métabolisme du Tryptophane : à propos d'un cas de syndrome sclérodermique et poïkilodermique observé au cours d'un traitement par carbidopa et 5-hydroxyTryptophane. 126 p. ( Thèse Méd, Aix-Marseille, 1985 ).
  
- KAHARI V.M, HEINO J, NISKANEN L. et al.  
Eosinophilic fasciitis : increased collagen production and type I procollagen messenger RNA levels in fibroblasts cultured from involved skin.  
*Arch. Dermatol* 1990, 126, n° 18, p 613-7.
  
- KATZ J.D, WAKEM C.J, PARKE A.L.  
L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1559-61.

- KAUFMAN L.D, FINN A.F, SEIDMAN R.J. et al.  
Eosinophilic neuritis, perimyositis, and vasculitis associated with ingestion of L-tryptophan.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 6, p 795-800.
- KAUFMAN L.D, SEIDMAN R.J, GRUBER B.L.  
L-tryptophan-associated eosinophilic perimyositis, neuritis, and fasciitis. A clinicopathologic and laboratory studie of 25 patients.  
*Medicine ( Baltimore )* 1990, 69, n° 4, p 187-99.
- KAUFMAN L.D, SEIDMAN R.J, PHILLIPS M.E. et al.  
Cutaneous manifestations of the L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia-syndrome : a spectrum of sclerodermatous skin disease.  
*J. Am. Acad. of Dermatol* 1990, 23, n° 6, p 1063-9.
- KAUFMAN L.D, GRUBER B.L, GREGERSEN P.K.  
Clinical follow-up and immunogenetic studies of 32 patients with eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*The Lancet* 1991, 337, n° 8749, p 1071-4.
- KAZUNORI S.  
The cause of the eosinophilia-myalgia-syndrome associated with tryptophan use.  
*New Engl. J. Med* 1990, 323, n° 14, p 992-3.
- KILBOURNE E.M, RIGAU-PEREZ J.G.C.W. et al.  
Clinical epidemiology of toxic oil syndrome : manifestation of a new illness.  
*New Engl. J. Med* 1983, 309, p 1408-14.
- KILBOURNE E.M, SWYGERT L.A, PHILEN R.M. et al.  
Interim guidance on the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 2, p 85-7.
- KIRKPATRICK J.B.  
Eosinophilia-myalgia.  
*Human pathology* 1991, 22, n° 1, p 1-2.
- KOMROWER G.R, WILSON V, CLAMP J.R. et al.  
Hydroxykynureninuria.  
*Arch. Dis. Child* 1964, 39, p 250-6.

- LABADIE P.  
Le Tryptophane.  
*Rev. du Prat* 1980, 30, n° 37, p 2473-80.
- LACOUR J.P, PERRIN C, BODOKH I. et al.  
Syndrome myalgies hyperéosinophilie après prise de  
L-Tryptophane.  
*La Presse Méd* 1990, 19, n° 28, p 1326-7.
- LAHMEYER H.W.  
Tryptophan for insomnia.  
*JAMA* 1989, 262, n° 19, p 2748.
- LAKHANPAL S, GINSBURG W.W, MICHET C.J. et al.  
Eosinophilic fasciitis : clinical spectrum and therapeutic  
response in 52 cases.  
*Semin. Arthritis Rheum* 1988, 17, p 221-31.
- LEWKONIA R.M.  
Myalgia and eosinophilia associated with ingestion of  
tryptophan. An intriguing new syndrome.  
*Arch. Intern. Med* 1990, 150, n° 10, p 2005-7.
- LITTLEJOHN G.O, KEYSTONE E.C.  
Eosinophilic fasciitis and aplastic anemia.  
*J. of Rheum* 1980, 7, p 730-2.
- MAC DONALD R.A, ROBBINS S.L, MALLORY A.K.  
Dermal fibrosis following subcutaneous injections of serotonin  
creatinine sulfate.  
*Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1958, 97, p 334-7.
- MARTIN D.W, MAYES P.A, RODWELL V.W.  
Catabolisme des chaînons carbonés des acides aminés,  
dans : Précis de Biochimie. Paris : Les Presses de  
l' Université Laval, 1985, p 328-31.
- MARTIN R.W, DUFFY J, ENGEL A.G. et al.  
The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia-syndrome  
associated with L-tryptophan ingestion. Clinical features in 20  
patients and aspects of pathophysiology.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 113, n° 2, p 124-33.

- MARTINEZ-OSUNA P, ESPINOZA L.R.  
On the treatment of eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Arch. Intern. Med* 1991, 151, n° 6, p 1239.
- MAURICE P.D, BUNKER C.B, DOWD P.M.  
Isotretinoin in the treatment of systemic sclerosis.  
*British J. Dermatol* 1989, 121, p 367-74.
- MAYENO A.N, LIN F, FOOTE C.S. et al.  
Characterization of " peak E ", a novel amino-acid associated  
with eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Science* 1990, 250, n° 4988, p 1707-8.
- MEDSGER T.A.  
Tryptophan induced eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*New Engl. J. Med* 1990, 322, n° 13, p 926-8.
- MEYERS F.H, JAWETZ E, GOLDFIEN A.  
La sérotonine, dans : Pharmacologie Clinique. Padova :  
Piccin, 1985, p 213-217.
- MICHET C.J, DOYLE J.A, GINSBURG W.W.  
Eosinophilic fasciitis. Report of 15 cases.  
*Mayo. Clin. Proc* 1981, 56, p 27-34.
- MIRA M, ABRAHAM S.  
L-tryptophan as an adjunct to treatment of bulimia nervosa.  
*The Lancet* 1989, 2, p 1162-3.
- MONITEUR DES PHARMACIENS.  
Le Tryptophane interdit.  
13 Janvier 1990, n° 1874.
- NIGHTINGALE S.L.  
Risk with L-tryptophan.  
*JAMA* 1990, 263, n° 2, p 202.
- NOUSSENBAUM G.  
L-Tryptophane : le fortifiant dangereux.  
*Impact Méd* 2 Nov. 1990, N° 77.
- OGIHARA K, MOZAI T, HIRAL S.  
Tryptophan as cause of hepatic coma.  
*New Engl. J. Med* 1966, 275, p 1255-6.

- OHTA A, UITTO J.  
 Procollagen gene expression by scleroderma fibroblasts in culture.  
*Arthritis and Rheum* 1987, 30, p 404-11.
  
- OMS.  
 Besoins énergétiques et besoins en protéines.  
 Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO / OMS / UNU, Genève 1986, p 73.
  
- PELTONEN J, KAHARI L, JAAKKOLA S. et al.  
 Evaluation of transforming growth factor  $\beta$  and type I procollagen gene expression in fibrotic skin diseases by in situ hybridization.  
*J. Invest. Dermatol* 1990, 94, n° 18, p 344-51.
  
- PELTONEN J, VARGA J, SOLLBERG S. et al.  
 Elevated expression of the genes for transforming growth factor  $\beta_1$  and type VI collagen in diffuse fasciitis associated with the EMS.  
*J. Invest. Dermatol* 1991, 96, n° 1, p 20-5.
  
- PHILEN R.M, EIDSON M, KILBOURNE E. M. et al.  
 Eosinophilia-myalgia-syndrome. A clinical case series of 21 patients.  
*Arch. Intern. Med* 1991, 151, n° 3, p 533-7.
  
- PINCUS S.H, RAMESH K, WYLER D.  
 Eosinophils stimulate fibroblast DNA synthesis.  
*Blood* 1987, 70, p 572-4.
  
- POITOU P, BOULU R.  
 Psychopharmacologie du Tryptophane.  
*Path. Biol* 1977, 25, n° 8, p 565-71.
  
- POLONOVSKI M.  
 Métabolisme des acides aminés, dans : Biochimie Médicale. Paris : Masson, 1977, p 315-18.
  
- POSADA DE LA PAZ M, PHILEN R.M, BORDA I.A. et al.  
 Manufacturing processes at two french rapeseed oil companies : possible relationships to toxic oil syndrome in Spain.  
*Fd. Chem. Toxic* 1991, 29, n° 12, p 797-803.

- PRESCRIRE.  
Syndrome " éosinophilie-myalgies " dû au L-Tryptophane.  
*Prescrire* 1990, 10, n° 95, p 153-4.
- PRICE J.M, BROWN R.R, RUKAVINA J.G. et al.  
Scleroderma ( acrosclerosis ).II. Tryptophan metabolism  
before and during treatment by chelation ( EDTA ).  
*J. Invest. Dermatol* 1957, 29, p 289-98.
- PRICE JM, YESS N, BROWN R.R.  
Tryptophan metabolism : a hitherto unreported abnormality  
occurring in a family.  
*Arch. Dermatol* 1967, 95, p 461-71.
- RABACHE M, ADRIAN J.  
Les carbolines : structure, origine et propriétés.  
*Sci. Aliments* 1985, 5, n° 5, p 1-17.
- RAPHALS P.  
Disease puzzle nears solution.  
*Science* 1990, 249, n° 4969, p 619.
- RAUB W.  
Research on eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*JAMA* 1991, 265, n° 1, p 19.
- REYES P.A.  
The eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 10, p 795-6.
- ROBERTS L.  
L-tryptophan puzzle takes new twist.  
*Science* 1990, 249, n° 4972, p 988.
- ROUBENOFF R, COTE T, WATSON R. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome due to L-tryptophan ingestion.  
Report of four cases and review of the Maryland experience.  
*Arthritis and Rheum* 1990, 33, n° 7, p 930-8.
- SAAG K.G, GOLDSCHMIDT R, VERNOF H. et al.  
An eosinophilia-myalgia-syndrome associated with an  
L-tryptophan containing product.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1551-3.

- SAGMAN D.L, MELAMED J.C.  
L-tryptophan-induced eosinophilia-myalgia-syndrome and myopathy.  
*Neurology*, 1990, 40, n° 10, p 1629-30.
  
- SAVY J.M.  
Syndrome éosinophilie-myalgies.  
*EMC Hématologie-Toxicologie*, 13999-16999, 1-1991, p 3-5.
  
- SCHEFF R.J, ROLLA A.R.  
The eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 12, p 964-5.
  
- SCUDI J.V, CORET I.A, ANTOPOL W.  
Some pharmacological characteristics of bacitracin : chronic toxicity studies of commercial bacitracin in the dog and monkey.  
*Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1947, 66, p 558-61.
  
- SELMAN J, RISSENBERG M, MELIUS J. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome : follow-up survey of patients, New-York, 1990-1991.  
*JAMA* 1991, 266, n° 2, p 195-6.
  
- SELMAN I.E, WISEMAN A, PRICE H.M. et al.  
Fog fever in cattle : clinical and epidemiological features.  
*Vet. Rec* 1974, 95, p 139-46.
  
- SELWA J.F, FELDMAN E.L, BLAIVAS M.  
Mononeuropathy multiplex in tryptophan-associated eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Neurology*, 1990, 40, n° 10, p 1632-3.
  
- SHAPIRA G.  
Métabolisme des protides, dans : Eléments de Biochimie Générale. Paris : Flammarion, 1977, p 277-80.
  
- SHOCKET I.D, GOLAR K.  
L-tryptophan use and the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Nutr. Rev*, 1990, 48, n° 8, p 313-7.

- SHORE ET.  
L-tryptophan induced cough and pleural effusions associated with the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Chest* 1990, 98, n° 6, p 1540.
  
- SHULMAN LE.  
Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia.  
*J. of Rheum [Suppl.]* 1974, 1, p 46.
  
- SHULMAN LE, HOFFMAN R, DAINIAK N. et al.  
Antibody-mediated aplastic anemia and thrombocytopenic purpura in diffuse eosinophilic fasciitis.  
*Arthritis and Rheum* 1979, 22, p 659.
  
- SHULMAN LE.  
The eosinophilia-myalgia-syndrome associated with ingestion of L-tryptophan.  
*Arthritis and Rheum* 1990, 33, n° 7, p 913-7.
  
- SILVER R.M, HEYES M.P, MAIZE J.C. et al.  
Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan.  
*New Engl. J. Med* 1990, 322, n° 12, p 874-80.
  
- SLUTSKER L, HOESLY F.C, MILLER L. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome associated with exposure to tryptophan from a single manufacturer.  
*JAMA* 1990, 264, n° 2, p 213-17.
  
- SMITH S, ANTHONY L, ROBERTS L.J. et al.  
Resolution of musculoskeletal symptoms in the carcinoid syndrome after treatment with the somatostatin analog octreotide.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, p 66-8.

- SMITH P.E, DYCK P.J.  
Peripheral neuropathy in the eosinophilia-myalgia-syndrome associated with L-tryptophan ingestion.  
*Neurology*, 1990, 40, n° 7, p 1035-40.
  
- SMITH M.J, MAZZOLA E.P, FARRELL T.J. et al.  
1,1' ethylidene bis ( L-tryptophan ), structure determination of contaminant " 97 " implicated in the eosinophilia-myaglia-syndrome ( EMS ).  
*Tetrahedron Letters* 1991, 32, n° 8, p 991-4.
  
- SMITH B, PROCKOP D.J.  
Central nervous system effects of ingestion of L-tryptophan by normal subjects.  
*New Engl. J. Med* 1962, 267, n° 26, p 1338-41.
  
- SMITH S.A, ROELOFS R.I, GERTNER E.  
Microangiopathy in the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*J. of Rheum*, 1990, 17, n° 11, p 1544-50.
  
- SONGSIRIDEJ V, PETERS M.S, DOR P.J. et al.  
Facial edema and eosinophilia.  
*Ann. Intern. Med* 1985, 103, p 503-6.
  
- SPRY C.J.F.  
Eosinophils.  
*Oxford University Press* 1988, p 17-24 and 40-66.
  
- STACHOW A, JABLONSKA S, SKIENDZIELEWSKA A.  
5 hydroxytryptamine and tryptamine pathways in scleroderma.  
*British J. Dermatol*, 1977, 97, p 147.

- STERNBERG E.M, VAN WOERT M.H, YOUNG S.N. et al.  
Development of a scleroderma-like illness during therapy with L-5 hydroxytryptophan and carbidopa.  
*New Engl. J. Med* 1980, 303, n° 14, p 782-7.
  
- STIEDER T.  
Three New Mexico women contact unusual medical syndrome.  
*Albuquerque Journal* 7 Nov. 1989, p 1.
  
- STRONGWATER S.L, WODA B.A, YOOD R.A. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Analysis of four patients and implications for differential diagnosis and pathogenesis.  
*Arch. Intern. Med* 1990, 150, n° 10, p 2178-86.
  
- STRUMPF I.J, DRUCKER R.D, ANDERS K.H. et al.  
Acute eosinophilic pulmonary disease associated with the ingestion of L-tryptophan containing products.  
*Chest* 1991, 99, n° 1, p 8-13.
  
- SWYGERT L.A, MAES E.F, SEWELL L.E. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome. Results of national surveillance.  
*JAMA* 1990, 264, n° 13, p 1698-1703.
  
- TABUENCA J.M.  
Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of a rapeseed oil denatured with aniline.  
*The Lancet* 1981, 2, p 567-8.
  
- TADA K, ITO H, WADA Y. et al.  
Congenital tryptophanuria with dwarfism.  
*Tohoku J. Exp. Med* 1963, 80, p 118-24.

- TALPOS D.C, CARSTENS S.A, SILVERMAN J. et al.  
Perimyositis with perineuritis and myofiber type grouping in the eosinophilia-myalgia-syndrome associated with tryptophan ingestion.  
*Am. J. Surg. Pathol* 1991, 15, n° 3, p 222-6.
  
- TAZELAAR H.D, MYERS J.L, DRAGE C.W. et al.  
Pulmonary disease associated with L-tryptophan-induced eosinophilia-myalgia-syndrome. Clinical and pathologic features.  
*Chest* 1990, 97, n° 5, p 1032-6.
  
- TEXIER L, GENIAUX M, DELAUNAY M.M.  
Sclérodermies.  
*E.M.C Dermatologie*, 12630 A10, 9-1980, p 1-9.
  
- TOLANDER L.M, BAMFORD C.R, YOSHINO M.T. et al.  
Neurologic complications of the tryptophan-associated eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Arch. Neurol* 1991, 48, n° 4, p 436-8.
  
- TRAVIS W.D, KALAFER M.K, ROBIN H.S. et al.  
Hypersensitivity pneumonitis and pulmonary vasculitis with eosinophilia in a patient taking an L-tryptophan preparation.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 4, p 301-3.
  
- TURI G.K, SOLITARE G.B, JAMES N. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome ( L-tryptophan-associated neuromyopathy ).  
*Neurology* 1990, 40, n° 11, p 1793-6.
  
- VAN GARSSE L.G, BOEYKENS P.P.  
Two patients with eosinophilia-myalgia-syndrome associated with tryptophan.  
*British Med. J* 1990, 301, n° 6742, p 21.

- VAN PRAAG H.M, KORF J.  
L-tryptophan in depression.  
*The Lancet* 1970, 2, p 612.
  
- VAN WOERT M.H, ROSENBAUM D, HOWIESON J. et al.  
Long-term therapy of myoclonus and other neurologic disorders with L-5 hydroxytryptophan and carbidopa.  
*New Engl. J. Med* 1977, 296, p 70-5.
  
- VARGA J, HEIMAN-PATTERSON T.D, EMERY D.L. et al.  
Clinical spectrum of the systemic manifestations of the eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Semin. Arthritis Rheum* 1990, 19, n° 6, p 313-28.
  
- VARGA J, PELTONEN J, UITTO J. et al.  
Development of diffuse fasciitis with eosinophilia during L-tryptophan treatment. Demonstration of elevated type I collagen gene expression in affected tissues. A clinicopathologic study of four patients.  
*Ann. Intern. Med* 1990, 112, n° 5, p 344-51.
  
- VARGA J, GRIFFIN R, NEWMAN J.H. et al.  
Eosinophilic fasciitis is clinically distinguishable from the eosinophilia-myalgia-syndrome and is not associated with L-tryptophan use.  
*J. of Rheum* 1991, 18, n° 2, p 259-63.
  
- VERITY A, BULPITT K.J, PAULUS H.E.  
Neuromuscular manifestations of L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia-syndrome : a histomorphologic analysis of 14 patients.  
*Human Pathol* 1991, 22, n° 1, p 3-11.

- VICARIO J.L, SERRANO-RIOS M, SAN ANDRES F. et al.  
HLA DR3 DR4 increase in chronic stage of Spanish oil disease.  
*The Lancet* 1982, 1, n° 8266, p 276.
  
- VIONNET-FUASSET M, STERNBERG E.M.  
Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan.  
*New Engl. J. Med* 1990, 322, p 874-8.
  
- WALKER K.J, EASTMOND C.J, BEST P.V. et al.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome associated with prescribed L-tryptophan.  
*The Lancet* 1990, 336, n° 8716, p 695-6.
  
- WALZ LEBLANC B.A.E, INMAN R.D.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome. Old questions for a new syndrome.  
*J. of Rheum* 1990, 17, n° 11, p 1435-8.
  
- WILKINS K, WIGLE D.  
Eosinophilia-myalgia-syndrome in Canada.  
*Can. Dis. Wkly Rep* 1990, 16, n° 15, p 69-70.
  
- WINKELMANN R.K, CONOLLY S.M, QUIMBY S.R. et al.  
Histopathologic features of the L-tryptophan-related eosinophilia-myalgia- ( fasciitis )-syndrome.  
*Mayo. Clin. Proc* 1991, 66, n° 5, p 457-63.
  
- WRIGHT T.  
From depression and insomnia to the nightmare of EMS.  
*Austr. Adv. Drug React. Bulletin* 4 Aug. 1990.

- WYATT R.J, ENGELMAN K, KUPFER D.J. et al.  
Effects of L-tryptophan ( a natural sedative ) on human sleep.  
*The Lancet* 1970, 2, p 842-6.
  
- YAKOVLEVITCH M, SIEGEL M, HOCH D.H. et al.  
Pulmonary hypertension in a patient with tryptophan-induced  
eosinophilia-myalgia-syndrome.  
*Am. J. Med* 1991, 90, n° 2, p 272-3.
  
- ZARAFONETTI C.J.D, LORBER S, HANSON S.  
Association of functioning carcinoid syndrome and  
scleroderma. 1 case report.  
*Am. J. Med. Sciences* 1958, 236, n° 1, p 1-13.

# TABLE DES MATIERES

\*\*\*\*\*

|  |    |
|--|----|
| REMERCIEMENTS.....   | 2  |
| PLAN.....  | 6  |
| LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES.....  | 7  |
| INTRODUCTION.....  | 8  |
| CHAPITRE I - HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DE LA<br>MALADIE .....  | 9  |
| A - Découverte d'un nouveau syndrome.....  | 10 |
| B - Mise en évidence de la responsabilité des produits<br>à base de L-Tryptophane .....  | 12 |
| C - Retrait du marché de tous les produits à base de<br>L-Tryptophane .....  | 14 |
| D - Caractéristiques épidémiologiques.....   | 17 |
| 1 ) Evolution du nombre de cas .....   | 17 |
| a ) Aux Etats-Unis .....   | 17 |
| b ) Dans les autres pays .....   | 19 |
| 2 ) Epidémiologie.....   | 24 |
| a ) Résultats de la surveillance nationale<br>instaurée aux Etats-Unis.....  | 24 |
| b ) Interprétation .....   | 30 |
| E - Recherche d'un contaminant.....  | 35 |
| 1 ) Première recherche effectuée par la fondation<br>Mayo sur des comprimés de L-Tryptophane ayant<br>été pris par des patients atteints de SEM..... | 35 |
| a ) Méthodes .....   | 35 |
| b ) Résultats .....  | 35 |
| 2 ) Mise en évidence de la responsabilité d'une<br>même firme japonaise.....   | 36 |
| a) Etude cas-témoin effectuée dans<br>l'Oregon .....   | 36 |
| b) Etude cas-témoin effectuée dans le<br>Minnesota.....  | 40 |
| 3 ) Analyse des lots suspects de L-Tryptophane .....   | 44 |

|   |    |
|---|----|
| a ) Mise en évidence de contaminants .....  | 44 |
| b ) Analyse de la structure chimique du<br>pic E.....                                 | 50 |
| CHAPITRE II - RAPPELS SUR LE TRYPTOPHANE .....  | 52 |
| A - Généralités.....  | 53 |
| 1 ) Structure.....  | 53 |
| 2 ) Besoins en Tryptophane .....  | 53 |
| 3 ) Circulation plasmatique .....   | 54 |
| 4 ) Traversée de la barrière hémato-<br>encéphalique et de la membrane neuronale..... | 55 |
| 5 ) Elimination du Tryptophane .....  | 56 |
| B - Séquences métaboliques.....   | 57 |
| 1 ) Biosynthèse du Tryptophane chez certains<br>micro-organismes .....                | 57 |
| 2 ) Métabolisme normal .....  | 58 |
| a ) Voie de la kynurénine.....  | 58 |
| b ) Voie de la sérotonine.....  | 62 |
| c ) Voie des indoles .....  | 65 |
| 3 ) Métabolisme en pathologie .....   | 67 |
| C - Pharmacologie de la sérotonine .....  | 68 |
| 1 ) Effets pharmacologiques.....  | 68 |
| 2 ) Relation avec des processus pathologiques:<br>les tumeurs carcinoïdes.....        | 70 |
| D - Utilisation thérapeutique.....  | 72 |
| CHAPITRE III - CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET<br>BIOLOGIQUES DU SEM.....               | 78 |
| A - Description des cas français .....  | 79 |
| B - Tableau clinique et biologique général .....                                      | 84 |
| 1 ) Doses de L-Tryptophane ingérées.....  | 84 |
| 2 ) Signes généraux.....  | 85 |
| 3 ) Atteinte musculaire.....  | 85 |
| 4 ) Atteinte cutanée .....  | 87 |
| 5 ) Atteinte pulmonaire .....   | 88 |
| 6 ) Effets sur le système nerveux.....  | 89 |
| a ) Au niveau central.....  | 89 |

|  |     |
|--|-----|
| b ) Au niveau périphérique.....  | 90  |
| 7 ) Atteinte articulaire .....   | 91  |
| 8 ) Atteintes viscérales.....  | 91  |
| 9 ) Atteinte cardiaque.....  | 91  |
| 10 ) Biologie.....   | 92  |
| 11 ) Etudes statistiques .....   | 93  |
| C - Evolution et traitement.....   | 95  |
| 1 ) Suivi clinique de 31 patients .....  | 95  |
| 2 ) Traitement du SEM .....  | 99  |
| D - Mécanisme physiopathologique .....   | 102 |
| E - Comparaison avec d'autres syndromes décrits .....                            | 105 |
| 1 ) Comparaison avec la fasciite à éosinophiles<br>de Shulman .....              | 105 |
| 2 ) Comparaison avec le syndrome hyper-<br>éosinophilique .....                  | 110 |
| 3 ) Comparaison avec le syndrome des huiles<br>toxiques d'Espagne .....          | 112 |
| CHAPITRE IV - DISCUSSION.....  | 116 |
| A ) Hypothèses en faveur de la responsabilité du<br>L-Tryptophane lui-même ..... | 117 |
| 1 ) Effets connus du L-Tryptophane et de ses<br>métabolites.....                 | 117 |
| 2 ) Hypothèse métabolique .....  | 120 |
| a ) Métabolisme du Tryptophane et<br>sclérodermie.....                           | 120 |
| b ) Etude métabolique chez les patients<br>atteints de SEM.....                  | 122 |
| c ) Existence de facteurs favorisants .....                                      | 125 |
| B ) Responsabilité d'un contaminant.....   | 126 |
| 1 ) Aspects généraux.....  | 126 |
| 2 ) Rappels sur les $\beta$ carbolines .....                                     | 130 |
| CONCLUSION .....   | 134 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....   | 136 |
| TABLE DES MATIERES.....  | 160 |

# ANNEXES

\*\*\*\*\*

## TABLEAUX

|   |     |
|---|-----|
| TABLEAU I.....  | 13  |
| Différents facteurs d'exposition présentés par 11 personnes atteintes de SEM et 22 cas témoins                                |     |
| TABLEAU II.....   | 25  |
| Caractéristiques de 1075 personnes présentant un SEM et répertoriées au CDC le 10 juillet 1990                                |     |
| TABLEAU III.....  | 49  |
| Analyse des conditions de fabrication et recherche du pic E dans 45 lots de L-Tryptophane manufacturés par Showa Denko K.K.   |     |
| TABLEAU IV.....   | 82  |
| Récapitulatif de 24 cas français analysés.  |     |
| TABLEAU V.....  | 94  |
| Prévalences de différents symptômes cliniques et biologiques présentés par 1075 cas de SEM répertoriés aux CDC le 10 juil 90. |     |
| TABLEAU VI.....   | 96  |
| Prévalence des différents symptômes cliniques dans le SEM.  |     |
| TABLEAU VII.....  | 98  |
| Différents stades cliniques du SEM.   |     |
| TABLEAU VIII.....   | 107 |
| Caractéristiques cliniques, biologiques et démographiques de patients atteints de SEM et de FE.                               |     |
| TABLEAU IX.....   | 111 |
| Caractéristiques cliniques et biologiques du SEM et du SHE.   |     |
| TABLEAU X.....  | 114 |
| Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et démographiques du SEM et du TOS.                                   |     |
| TABLEAU XI.....   | 124 |
| Taux plasmatique de Tryptophane et des ses métabolites chez 7 patients atteints de SEM et 5 sujets sains.                     |     |

## FIGURES

|   |    |
|---|----|
| FIG 1. Evolution du nombre de cas de SEM rapportés aux Etats-Unis.....  | 18 |
| FIG 2. Evolution du nombre de cas de SEM rapportés en France.....   | 21 |
| FIG 3. Nombre de cas de SEM enregistré par pays. ....   | 23 |
| FIG 4. Dates d'apparition du SEM par mois et année aux Etats-Unis.....  | 27 |
| FIG 5. Temps de latence en mois entre le début d'utilisation du L-Tryptophane et l'apparition du SEM. ....  | 28 |
| FIG 6. Délai en mois entre l'arrêt de la prise de L-Tryptophane et l'apparition du SEM.....   | 29 |
| FIG 7. Dates de début d'utilisation du L-Tryptophane chez des patients atteints de SEM aux Etats-Unis. ....   | 32 |
| FIG 8. Dates d'apparition du SEM par mois et année en France.....   | 34 |
| FIG 9. Chaînes de fabrication des différents lots de produits consommés par 46 patients atteints de SEM.....  | 38 |
| FIG 10. Chaînes de fabrication des différents lots de produits consommés par 41 témoins asymptomatiques.....  | 39 |
| FIG 11. Mois de fabrication par Showa Denko KK des produits consommés par les témoins et les cas de SEM au moment du déclenchement de leur maladie..... | 41 |
| FIG 12. Comparaison des chromatographies des lots suspects ( en haut ) et des lots témoins ( en bas ). ....   | 46 |
| FIG 13. Dégradation du Tryptophane par la voie de la cynurénine.....  | 61 |
| FIG 14. Synthèse et dégradation de la sérotonine.....   | 64 |
| FIG 15. Dégradation du Tryptophane par la voie des indoles.....   | 66 |

## RESUME

De Novembre 1989 à Août 1990, plus de 1500 cas d'une maladie nouvelle appelée " Syndrome Eosinophilie-Myalgies " ont été signalés aux Etats-Unis, chez des personnes ayant consommé des préparations diététiques à base de L-tryptophane fabriqué par fermentation microbienne au Japon, et plus particulièrement par la compagnie Showa Denko KK.

Il s'agit d'une maladie grave, associant entre autres une hyperéosinophilie périphérique, des myalgies invalidantes, et des complications cardiaques ou neurologiques à l'origine de 27 décès aux Etats-Unis. En France, 24 cas ont été décrits.

Les résultats des enquêtes épidémiologiques et toxicologiques concordent pour rendre responsable un composé chimique, le 1,1'-éthylidène bis ( L-Tryptophane ), apparu dans les produits par suite d'une modification du procédé de fabrication biotechnologique. Mais la responsabilité du L-tryptophane lui-même, consommé ici en grande quantité, n'est pas à exclure.

Cette épidémie - tragique par ses conséquences - illustre de façon exemplaire les dangers auxquels expose un usage mal contrôlé des manipulations génétiques sur des bactéries productrices d'acides aminés, et elle pose la question de la vente libre de " compléments alimentaires " apparemment inoffensifs tels que le L-tryptophane, qui, en tant que tels, ne font l'objet d'aucun contrôle.

## MOTS-CLE

- L-Tryptophane
- Syndrome éosinophilie-myalgies
- Préparations diététiques.