

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2009

THESE N° 3306/1

Intoxication à la paraphénylènediamine : étude épidémiologique à
propos de 101 cas au service de réanimation médicale du CHU
Avicenne de Rabat (2000 à 2007)

THESE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Mars 2009 à 18 h

par

Bruno DESSENDIER

Né le 09 Décembre 1985 à Brive (Corrèze)



JURY

Monsieur Gérard LACHATRE, Professeur

Madame Hayat LOTFI, Maître de Conférences

Monsieur Yassir BOUSLIMAN, Professeur assistant

Monsieur François ROBIN, Pharmacien

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOU Jean-Louis

BOTINEAU Michel

BROSSARD Claude

BUXERAUD Jacques

CARDOT Philippe

CHULIA Albert

CHULIA Dominique

DELAGE Christiane

DESMOURIE Alexis

DREYFUSS Gilles

DUROUX Jean-Luc

LACHATRE Gérard

MOESH Christian

LOUDART Nicole

ROGEZ Sylvie

Biochimie - Biologie moléculaire

Botanique - Cryptogamie

Pharmacie galénique

Chimie organique - Chimie thérapeutique

Chimie analytique

Pharmacognosie

Pharmacie galénique

Chimie générale - Chimie minérale

Physiologie

Parasitologie

Physique - Biophysique

Toxicologie

Hygiène - Hydrologie - Environnement

Pharmacodynamie

Bactériologie – Virologie

Maîtres de conférences

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

BILLET Fabrice

Pharmacognosie

Chimie analytique

Chimie analytique - Bromatologie

Physiologie

CALLISTE Claude
CLEDAT Dominique
COMBY Francis
DELEBASSEE Sylvie
DEMIOT Claire
DREYFUSS Marie-Françoise
FAGNERE Catherine
FROISSARD Didier
JAMBUT Anne-Catherine
LARTIGUE Martine
LIAGRE Bertrand
LOTFI Hayat
MARION-THORE Sandrine
MARRE-FOURNIER Françoise
MOREAU Jeanne
POUGET Christelle
ROUSSEAU Annick
SIMON Alain
TROUILLAS Patrick
VIANA Marylène
VIGNOLES Philippe

Biophysique
Chimie analytique
Chimie thérapeutique
Bactériologie - Virologie
Pharmacologie
Chimie analytique - Bromatologie
Chimie organique
Botanique - Cryptogamie
Chimie thérapeutique
Pharmacodynamie
Sciences biologiques
Toxicologie
Chimie thérapeutique
Biochimie
Immunologie
Chimie organique / Chimie thérapeutique
Biomathématiques
Chimie physique - Chimie minérale
Biomathématiques - Informatique
Pharmacie galénique
Informatique

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

Anglais

ATER A MI - TEMPS

GIRY Karine

Service de Pharmacie galénique

A mon Président de thèse,
Monsieur Gérard LACHATRE

Vous me faites le plaisir et l'honneur de présider le jury de cette thèse et de bien vouloir juger mon travail.

A mon Directeur de thèse,
Madame Hayat LOTFI

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de l'intérêt que vous y avez apporté.

A mon juge,
Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Je vous remercie de votre accueil à Rabat lors de mon stage durant l'été 2008. Vos conseils ont été d'un grand intérêt dans la réalisation de cette étude.

A mon Maître de stage,
Monsieur François ROBIN,

Je vous remercie de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce jury, ainsi que de la gentillesse dont votre équipe officinale fait preuve à mon égard.

A Monsieur Philippe VIGNOLLES, pour son aide et ses conseils.

A Monsieur Serge PARONNEAU, pour ses compétences et sa sympathie.

A mes parents, mon frère et Marie,
Merci de votre soutien et de votre patience.

A toute ma famille.

A mes amis.

SOMMAIRE

INTOXICATION A LA PARAPHENYLENEDIAMINE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE A PROPOS DE 101 CAS REPERTORIES DANS LE SERVICE DE REANIMATION MEDICALE DU CHU AVICENNE DE RABAT (2000 A 2007) ..		1
I. INTRODUCTION		8
II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE		9
II.1. TAKAOUT.....		9
II.1.1. Origine.....		9
II.1.2. Composition.....		10
II.1.3. Utilisations.....		10
II.2. PARAPHENYLENEDIAMINE.....		10
II.2.1. Présentation de la molécule		10
II.2.2. Caractères physico-chimiques		13
II.3. ASPECTS TOXICOLOGIQUES DE LA PARAPHENYLENEDIAMINE		13
II.3.1. Toxicocinétique		13
II.3.2. Mécanisme de toxicité		15
II.3.3. Toxicité aiguë		16
II.3.4. Toxicité chronique		16
II.3.5. Pouvoir allergisant.....		17
II.3.6. Effets mutagène et cancérogénicité		17
II.4. TABLEAU CLINIQUE DE L'INTOXICATION SYSTEMIQUE		18
II.4.1. Phase initiale : l'œdème cervico-facial.....		18
II.4.2. Phase d'état : la rhabdomyolyse		19
II.4.3. Méthémoglobinémie		20
II.4.4. Atteinte rénale.....		21
II.4.5. Autres atteintes		22
II.4.6. Passage transplacentaire		22
II.4.7. Modifications biologiques		22
II.5. DIAGNOSTIC DE L'INTOXICATION A LA PPD		25
II.5.1. Anamnèse		25
II.5.2. Diagnostic clinique		25
II.5.3. Diagnostic analytique		26
II.6. PRISE EN CHARGE		28
II.6.1. Epuration digestive du toxique		28
II.6.2. Traitement du syndrome asphyxique.....		29
II.6.3. Prévention de l'hypoxémie		29
II.6.4. Remplissage vasculaire.....		29
II.6.5. Alcalinisation.....		29
II.6.6. Traitement antioxydant.....		30
II.6.7. Corticothérapie et antihistaminiques		30
II.6.8. Diurétiques et hémodialyse		30
II.6.9. Examens paracliniques		31
II.7. SYNTHESE DE LA CONDUITE A TENIR		31
II.8. ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA FABRICATION ET DU COMMERCE DE LA PPD EN FRANCE ET AU MAROC.....		32
II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE		35

III.1. MATERIEL ET METHODES	35
III.2. RESULTATS	36
III.2.1. Etude descriptive	36
III.2.2. Etude analytique	48
III.3. DISCUSSION	50
III.2.3. CONCLUSION	58
III. CONCLUSION	59
ANNEXES	61
BIBLIOGRAPHIE	68

I. Introduction

La paraphénylènediamine (PPD) est une amine aromatique dérivée de l'aniline utilisée depuis la fin du XIX^{ème} siècle pour ses propriétés tinctoriales dans un but cosmétique. Elle est aussi mise à profit en milieu industriel comme colorant (caoutchouc, fourrures, photographie, tannerie, coiffure, etc.) [59]. Absorbée par voie orale, elle a une toxicité systémique considérable. C'est ainsi que depuis plusieurs années, ce produit s'est vu détourné de son usage habituel dans un but d'autolyse. Cette intoxication est peu connue en Occident mais très répandue dans les pays d'Afrique, d'Asie ou du Moyen-Orient où la PPD est très utilisée comme adjuvant du henné pour teindre les mains, les pieds ou les cheveux [27,17]. Elle est également utilisée à tort dans un but abortif. Le premier cas d'intoxication systémique dans le monde a été rapporté en 1924 [43]. Au Maroc, l'utilisation de ce produit dans un but suicidaire est très fréquente. La première intoxication a été publiée en 1978 [62,5]. La PPD y est disponible en vente libre, sous une forme cristallisée appelée « Takaout roumia ». C'est un produit d'aspect minéral à base de paraphénylènediamine. Avant la mise en place d'actions de prévention auprès de la population en 2004 [53], elle était le deuxième produit toxique responsable d'une admission dans le service de réanimation médicale, après les dérivés organophosphorés. Ce travail est une étude rétrospective regroupant 101 cas d'admissions dans le service de Réanimation Médicale du CHU¹ Avicenne de Rabat durant la période 2000 à 2007. Il est établi en deux parties distinctes : la première est une étude bibliographique présentant les propriétés toxicologiques de la substance en question, le tableau clinique de l'intoxication par voie orale, son diagnostic, ainsi que le traitement à mettre en œuvre. La deuxième partie est une étude statistique réalisée dans ce même service médical, à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés. Il s'agit d'évaluer les critères épidémiologiques, cliniques et évolutifs de cette intoxication afin d'en améliorer la prise en charge.

¹ Centre Hospitalier Universitaire

II. Etude bibliographique

II.1. Takaout

II.1.1. Origine

Dans la tradition orientale, les femmes utilisent un produit nommé « Takaout beldia » (« galle de tamaris traditionnelle ») pour renforcer la teinte et donner éclat à leur chevelure. C'est un produit végétal non toxique issu de la galle de *Tamarix orientalis* [Figure 1]. Cette galle est une excroissance produite sur l'arbre par un papillon : *Amblypalpis olivierella* [25]. Le *Tamarix* est un arbuste à feuillage caduque et aux racines profondes, d'origine saharo-indienne, présent le long des fleuves du Maroc. Les galles de Tamaris se forment sur les branches de l'arbre à la base des feuilles. La récolte se fait par gaulage. La région qui produit le meilleur Takaout est le Tafilalet (Est du Maroc) dont le cuir, dit « Filali », était tanné avec cette galle [56] [Figure 2].

En cosmétologie traditionnelle, elle est grillée, pulvérisée puis triturée dans de l'eau ou de l'huile d'olive pour être incorporée dans la préparation des fards noirs, des tatouages et des teintures capillaires, seule ou associée au Henné (*Lawsonia alba*, Lythracées) [27].

Suite aux nombreuses sécheresses et à la demande croissante, cette substance est devenue plus rare. « Takaout beldia » a alors été substitué par « Takaout roumia » (qui signifie « galle de *Tamarix* nouvelle »), produit à base de PPD ayant des caractéristiques cosmétiques semblables, et qui reste beaucoup moins cher.



Figure 1 : *Tamarix orientalis* (*Tamarix aphylla*)



Figure 2 : Galle de *Tamarix orientalis*

II.1.2. Composition

La galle contient jusqu'à 40 % de tanins pyrogalliques (acides phénoliques reliés à des sucres par liaison ester) [21]. L'hydrolyse acide de ces tanins rompt les liaisons ester entre les sucres et les acides phénoliques pour libérer du glucose, de l'arabinose et du galactose, ainsi que les liaisons ester des acides métadigallique et trigallique [4].

II.1.3. Utilisations

Le *Tamarix* a fait la richesse de la région du Tafilalet et du Drâa, moteurs de l'économie du désert, il fournissait du bois de chauffage et un bois d'œuvre très résistant pour la fabrication des poutres et des menuiseries. La tradition musulmane rapporte que la chaise de prédication du prophète a été fabriquée en bois de *Tamarix orientalis*.

Les galles étaient utilisées en décoction ou en poudre comme astringent dans les affections gastroduodénales (diarrhées, gastralgies, ...) et comme antalgique contre les maux de dents. On l'appliquait aussi sur le corps comme lotion contre la vermine. La tradition lui a aussi donné des vertus contre la lèpre, la tuberculose et autres maladies contagieuses [56]. Des auteurs rapportent que des femmes préparaient des ovules anticonceptionnels à base d'alun et de galle de *Tamarix* [39]. La macération des feuilles était prise par les femmes comme abortif.

II.2. Paraphénylènediamine

II.2.1. Présentation de la molécule

De formule brute $C_6H_4(NH_2)_2$ [Figure 3], la PPD possède plusieurs noms génériques :

- 1,4-Benzènediamine / Parabenzènediamine ;
- 1,4-Diaminobenzène / Paradiaminobenzène ;
- 4-Aminoaniline / Para-aminoaniline.

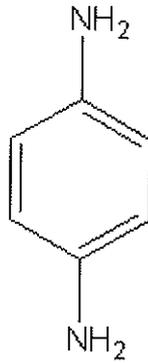


Figure 3 : Formule développée de la PPD

En milieu industriel, plusieurs dénominations commerciales lui sont attribuées : « Ursol D », « Orsin » ou « CI 76 060 ». Elle est alors utilisée au titre de colorant (peintures, teinturerie, maroquinerie, pneumatique ...), également comme révélateur photographique ou bien dans le domaine cosmétique en tant que teinture capillaire [2,22].

Sur les marchés marocains, elle répond au nom de « Takaout roumia » appelé aussi « roche » en raison de son aspect minéral [Figure 4]. Elle est également retrouvée dans le domaine cosmétique en tant que teinture capillaire, vendue sous le nom de teinture « Royal ® » [Figure 5].

La connaissance de sa toxicité a amené autrefois certaines personnes l'utiliser pour empoisonner les appâts destinés à tuer les chiens errants. Son emploi à des fins criminelles, en mélange avec du café aurait été rapportée [12]. Elle est aussi utilisée à tort par les femmes dans un but abortif, par extrapolation des usages traditionnels de « Takaout beldia ».

La forme la plus répandue est la « roche » que l'on trouve chez les herboristes marocains, mais la teneur en PPD varie fortement selon les échantillons [18].

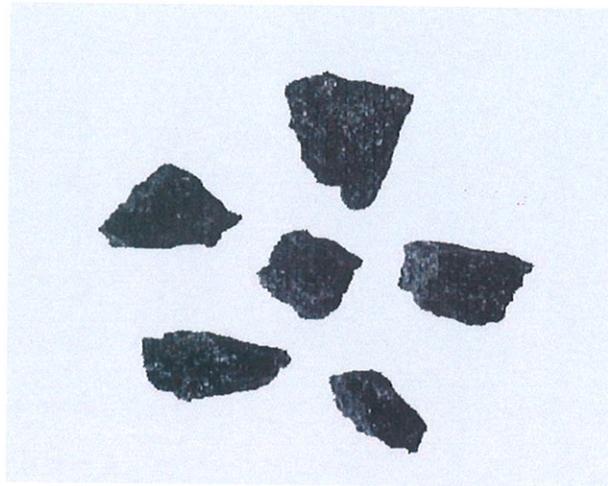


Figure 4 : Aspect de la PPD vendue dans les marchés marocains (« Takaout roumia » ou « roche »)

ROYAL™
Black Henna
Powder Hair Dye

Features :
Gives an excellent & long lasting results granting hair & increasing its shine.

Introductions:

- 1 Wash the hair with a toilet soap or shampoo to clear the oil then dry & comb. Take care & avoid excessive scratching of the hair or scalp.
- 2 Unpack ROYAL Black Henna pouch into a bowl & pour 60 ml. of water in it to make the paste. Knead it well breaking all lumps.
- 3 Apply the paste to hair with a brush & thin toothed comb, from root to top, parting hair into small bunches for easier application. Leave no hair untinted. Apply repeatedly to the borders of the hair on brow. Do not let the paste remain unused for long, as its efficiency reduces.
- 4 Let the pasted hair absorb colour thoroughly & go completely dry. For quick results, hair drier may be used.

Then wash the hair with water & soap or shampoo until rinsing water becomes clear & entirely colourless. After drying hair with a towel or a dryer, set in required style. Brilliant black shine appears on hair

NOTE :

- 1 Use the contents of the pouch on single application & do not preserve left over quantity.
- 2 **FOR EXTERNAL USE ONLY**
- 3 It should not be used for dyeing eyelashes or eyebrows.
- 4 To test allergy, first apply ROYAL Black Henna paste within inside your elbow. Let it dry for sometime & watch the reaction, in case of redness, burning, itching or irritation in or around that portion, consider yourself allergic to the product. Otherwise go ahead safely with the use of ROYAL Black Henna.

Paraphenyelene diamina not exceeding 4% after dilution.

B. No. Mfg. Dt.
SC19-36 NOV. - 01

Figure 5 : Teinture capillaire commerciale contenant de la PPD

II.2.2. Caractères physico-chimiques

La PPD est une base de poids moléculaire 108, qui se présente sous la forme de cristaux blancs brunissant à l'air [Figure 6]. Sa température de fusion est comprise entre 145 et 147°C. Elle est soluble dans l'éthanol, le chloroforme, l'éther et l'acétone. Sa solubilité dans l'eau est faible.

Une couleur noire est développée avec une solution à 3 % d'H₂O₂.

Elle a une odeur légèrement aromatique.



Figure 6 : Aspect de la PPD utilisée dans les laboratoires (forme cristallisée pure)

II.3. Aspects toxicologiques de la paraphénylènediamine

II.3.1. Toxicocinétique

❖ **Absorption :**

La PPD est absorbée par les voies orale, respiratoire et cutanée. Par voie orale, cette étape s'effectue au niveau intestinal. Elle est importante avec un taux d'absorption pouvant atteindre 90 %, et rapide avec un pic plasmatique à 1,5 heure après l'ingestion [11]. Concernant la voie respiratoire, il existe peu d'études se rapportant uniquement la PPD. En revanche pour les amines aromatiques, le taux d'absorption pulmonaire est très élevé (jusqu'à 90 % de la quantité inhalée) [15]. Par voie cutanée, elle est beaucoup plus limitée lorsqu'elle est appliquée sur le cuir chevelu (entre 0,08 et 2,5 % de la dose appliquée) [11].

❖ **Distribution :**

Le produit est largement distribué dans tout l'organisme, de façon uniforme et proportionnelle au volume du tissu [11,24].

❖ Métabolisme :

Tous les aspects de ce métabolisme n'ont pas été établis actuellement. Néanmoins l'analogie structurale de la PPD avec l'aniline a conduit certains auteurs à considérer que son métabolisme est semblable à celui des amines aromatiques [51,22]. La PPD subirait une réaction de détoxification sous l'action des N-acétyltransférases² du Cytochrome P₄₅₀, aboutissant à la formation de monoacétyl-PPD puis de N,N-diacétyl-PPD. La distribution dans l'organisme de la NAT₁ est ubiquitaire alors que la NAT₂ se situe majoritairement au niveau du foie, de l'intestin, des poumons et de la peau. Une remarquable corrélation a été observée entre les activités enzymatiques des NAT aux niveaux hépatique et cutané.

Par ailleurs, la PPD subirait une réaction d'oxydation conduisant à la formation d'un composé intermédiaire toxique et très réactif : la benzoquinone diimide [51,56]. Ce composé intermédiaire serait stabilisé par la synthèse d'une forme polymérisée appelée « base de Brandrowski » (BB) [Figure 6], qui n'a plus les mêmes propriétés chimiques ni toxicologiques que la PPD et conservant néanmoins une grande toxicité. La formation de ce produit s'effectue dans des conditions aérobies, ce qui suggère qu'une large quantité de PPD serait oxydée en BB dans la « roche » avant ingestion, ou bien à la surface de la peau lorsque la PPD est mélangée au henné.

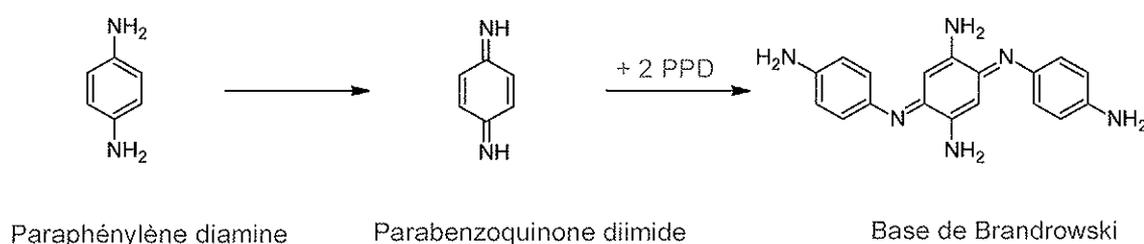


Figure 6 : Réaction d'obtention de la base de Brandrowski

D'autres travaux indiquent que des intermédiaires oxydés de la PPD pourraient alors être O-glucuroconjugés puis éliminés dans l'urine [11,57]. Mais cette hypothèse a été décrite uniquement dans le cas général des amines aromatiques, et n'a pas été vérifiée pour la PPD [57]. De plus il n'a jamais été fait état dans la littérature de la recherche de métabolites O-glucuroconjugés de la PPD.

² NAT₁ et NAT₂

Une fois que la PPD se trouve sous forme acétylée, elle ne permet plus la formation de la « base de Brandrowski ». Cette hypothèse est en faveur d'une modulation de la toxicité de la PPD par le polymorphisme génétique des N-acétyltransférases [34,35]. Le « pouvoir acétyleur » (rapide ou lent) jouerait donc un rôle important dans la sensibilité individuelle de l'intoxication à la PPD [23]. Cependant nous pouvons nous interroger sur le devenir de la « base de Brandrowski » dans l'organisme, car aucun métabolite de ce produit n'est aujourd'hui recherché dans les milieux biologiques.

Finalement, il ressort de la confrontation entre différentes études que le métabolisme de la PPD serait en partie similaire à celui des amines aromatiques (N-acétylation, réaction de conjugaison), mais posséderait également des particularités propres à la PPD comme la formation de la base de Brandrowski.

❖ **Elimination :**

La PPD aurait une élimination sanguine biphasique avec une première demi-vie égale à 24 minutes et une deuxième égale à 43,5 heures. L'élimination des métabolites est effectuée par le rein à 90 % et 10 % dans l'intestin. Elle n'est pas affectée par les variations des niveaux de doses ni le changement des voies d'administration [23,60].

II.3.2. Mécanisme de toxicité

La PPD est un toxique lésionnel dont l'effet est principalement révélé au niveau musculaire. Il a été noté une atteinte directe du muscle strié et non pas une action indirecte par anomalie métabolique ou neuromusculaire [27]. En effet la formation de dérivés oxydés de la PPD, responsables d'une nécrose musculaire, aboutit à une rhabdomyolyse sévère. Parmi eux, la benzoquinone diimide serait responsable d'une destruction des cellules musculaires par un mécanisme de peroxydation des lipides membranaires. Son oxydation aboutirait à la formation de la « base de Brandrowski », composé stable réputé allergénique, mutagène et hautement toxique [40]. Cette dernière serait pourvue d'une composante inflammatoire par stimulation de la sécrétion de cytokines (IL-8)³ [52]. Cela augmenterait la perméabilité des vaisseaux sanguins, expliquant l'apparition d'un œdème oro-pharyngé, l'une des premières manifestations de l'intoxication aiguë [62,19].

³ Interleukine 8

Une étude réalisée par une équipe de recherche allemande a mis en évidence la production dose-dépendante de Pg⁴ E₂ et Pg F_{2α} par augmentation de l'activité des cyclo-oxygénases sur des kératinocytes [49]. En revanche, la production de Pg était totalement inhibée lorsque les cellules étaient préalablement traitées par la N-acétylcystéine qui a une activité antioxydante. De plus les investigations concernant les dérivés acétylés de la PPD et la BB ont montré que ces composés n'avaient aucun effet sur l'activité des cyclo-oxygénases. Ces données montrent bien la composante allergénique propre à la PPD elle-même, via une cascade enzymatique différente de celle de ses produits d'oxydation.

D'autre part, la fonction amine en position para serait mise en cause car elle semblerait être directement responsable du pouvoir allergisant de la PPD. En effet les produits issus de la substitution de la fonction aminée par une fonction OH, CH₃ ou SO₂NH₂ sont dénués de tout pouvoir sensibilisant, alors que l'adjonction d'une troisième fonction amine sur le noyau de la PPD exalte ce pouvoir. [14,17].

II.3.3. Toxicité aiguë

L'ingestion de la PPD, souvent dans un but suicidaire, est responsable d'une intoxication grave qui se manifeste par des signes cliniques pathognomoniques et dont les conséquences sont parfois dramatiques. L'ingestion du produit est révélée par un œdème cervico-facial et une macroglossie amenant un syndrome asphyxique mettant en jeu le pronostic vital. Sa toxicité musculaire entraîne une libération massive de myoglobine, ayant pour conséquence une atteinte rénale qui se manifeste par une IRA⁵ avec nécrose et obstruction tubulaire [62]. Le muscle cardiaque n'est pas épargné, entraînant une myocardite toxique [41,12]. Malgré le fait que la relation effet / dose ne soit pas encore totalement définie, le seuil de toxicité par ingestion de la PPD chez l'Homme est estimé à 3g [62].

II.3.4. Toxicité chronique

Ce type de toxicité est retrouvé dans le cadre de maladies professionnelles. La PPD est classée en France comme toxique industriel et agricole responsable de pathologies indemnisables [11]. La valeur limite d'exposition professionnelle de la PPD est de 0,1 mg.m⁻³ [11]. Les utilisateurs industriels sont exposés à des manifestations d'ordre allergique lors de sa

⁴ Prostaglandine

⁵ Insuffisance rénale aiguë

manipulation telles qu'une dermatite allergique, un coryza spasmodique voire un « asthme à l'Ursol » [38].

II.3.5. Pouvoir allergisant

Contrairement au henné, la PPD n'est pas inoffensive en application locale. Elle a fait l'objet d'une intervention du Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé le 06 Juin 2007 auprès de la commission de Cosmétologie afin de promouvoir le développement de travaux d'évaluation des substances utilisées dans la fabrication des produits cosmétiques. La PPD provoque des réactions allergiques immédiates ou retardées qui se manifestent par un œdème sur la zone d'application, un érythème, un prurit, un eczéma et jusqu'à la tuméfaction des tissus avec un phlyctène chez les sujets à terrain atopique. Cette réaction peut conduire à une hypersensibilisation définitive [14,24]. D'un point de vue pragmatique, il ne faut pas exclure un éventuel passage de la PPD dans la circulation générale suite à une application au niveau cutané. Cependant les conditions du passage transcutané de la PPD sont encore floues aujourd'hui. Il est donc préférable de renoncer si le tatouage proposé est de couleur noire, la teinte naturelle d'un tatouage au henné se situant entre l'orange et le marron.

La composante allergisante de la PPD est donc responsable d'une toxicité à plusieurs niveaux : elle est retrouvée à court terme soit au niveau cutané lorsqu'elle est mélangée au henné, soit au niveau de la zone oropharyngée lorsque la PPD est ingérée. A plus long terme, ce produit exerce un pouvoir sensibilisant dans les milieux professionnels où il est utilisé.

II.3.6. Effets mutagène et cancérogénicité

Il a été montré que la PPD de qualité commerciale possède un effet mutagène sur *Salmonella typhimurium* et induit des aberrations chromosomiques sur des souches de cellules mammaires in vitro. Un effet mutagène sur les bactéries a également été obtenu lorsque la PPD est mélangée à une solution d' H₂O₂. Toutefois aucune activité de ce type n'a été mise en évidence concernant la PPD purifiée [24,23].

L' IARC ⁶ l'a déclarée « non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme » [9,38].

⁶ International Agency for Research on Cancer

II.4. Tableau clinique de l'intoxication systémique

II.4.1. Phase initiale : l'œdème cervico-facial

Les premières manifestations de l'intoxication aiguë apparaissent en moyenne 2 à 3 heures après l'ingestion [27,22,36]. Le tableau clinique débute par une sensation de brûlure bucco-pharyngée, des nausées, des vomissements et des épigastralgies. Puis s'installe un œdème chaud, dur et douloureux de la région oropharyngée jusqu'à la face et le cou, avec une macroglossie, conduisant inéluctablement à un syndrome asphyxique rapidement mortel si une intubation trachéale ou une trachéotomie n'est pas immédiatement entreprise [27,2,17, Figure 7]. L'œdème dure quelques heures à quelques jours puis régresse sans laisser de séquelles [50]. Ce gonflement serait dû à l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins par la composante allergique de la PPD et le tropisme de la PPD pour les muscles de la face et du cou serait expliqué en partie par le contact direct du produit avec la langue et le pharynx.

Il représente le premier motif d'admission à l'hôpital et le seul signe clinique orientant d'emblée vers l'intoxication par la PPD [62]. Néanmoins il arrive que les patients soient admis au service des urgences avant l'installation de cet œdème. Dans ce cas une anamnèse approfondie permet d'anticiper sur l'apparition des symptômes et de procéder au conditionnement du sujet.



Figure 7 : Œdème cervico-facial suite à l'ingestion de « Takaout roumia »

II.4.2. Phase d'état : la rhabdomyolyse

II.4.2.1. Le muscle strié squelettique

La rhabdomyolyse est une nécrose plus ou moins diffuse des muscles striés qui se manifeste cliniquement par des douleurs musculaires pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle.

Les myalgies sont aggravées par la palpation, les masses musculaires sont œdémateuses, montrant un durcissement et un gonflement localisé ou généralisé [Figure 8]. La biopsie met en évidence ces lésions de nécrose [27,41].

Il s'agit d'une atteinte directe de la fibre myocardique par peroxydation des lipides membranaires et une inhibition du stockage du calcium par le réticulum sarcoplasmique à l'origine d'une surcharge calcique [63] qui maintient le muscle dans un état de contraction permanente.

Les effets de la PPD sur les muscles striés, notamment le diaphragme, expliquent la dyspnée voire la détresse respiratoire aiguë qui s'installe et imposent une ventilation mécanique [10,40]. Cette rhabdomyolyse est importante comme le confirme l'élévation sérique des taux d'enzymes musculaires et de myoglobine. De ce fait les complications de l'intoxication par la PPD sont communes à toutes les rhabdomyolyses. Il s'agit essentiellement d'une hypovolémie secondaire à l'œdème musculaire, de la libération de myoglobine et d'enzymes protéolytiques et de substances vaso-actives par les cellules nécrosées, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphorémie, d'hyperuricémie et d'une insuffisance rénale fonctionnelle [2].



Figure 8 : Tension des membres inférieurs manifestant une rhabdomyolyse

II.4.2.2. Le myocarde

Ce n'est qu'en 1996 que la rhabdomyolyse du myocarde par la PPD a été mise en évidence pour la première fois [62], et beaucoup d'aspects de cette atteinte restent encore obscurs. Il est très difficile de déterminer avec précision la fréquence de cette complication (souvent sous-estimée) étant donné que l'investigation de la fonction myocardique n'est pas toujours réalisée. Néanmoins une récente étude a révélé que l'atteinte myocardique n'était ni systématique ni dose-dépendante [18]. Toutefois si la survenue de cette atteinte est rare, son pronostic est très fâcheux. Elle doit être suspectée en présence d'une hypotension artérielle et d'anomalies électrocardiographiques. En effet elle se traduit (de manière inconstante) par des extrasystoles ventriculaires, une onde Q profonde avec sous-décalage du segment ST et des troubles diffus de la repolarisation [2,62,36]. Une échocardiographie peut révéler une hypokinésie globale des deux ventricules avec effondrement de la fraction d'éjection systolique. De plus le ventricule gauche peut être le siège d'un thrombus comblant l'apex en raison de la stase sanguine secondaire à la dilatation et à l'hypokinésie du ventricule, mais des lésions endocardiques peuvent y contribuer [63]. La défaillance de la pompe cardiaque peut conduire jusqu'à l'état de choc cardiogénique (réduction importante du débit cardiaque par baisse du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche) imposant l'administration d'analeptiques cardiaques (dobutamine, adrénaline, dopamine).

II.4.3. Méthémoglobinémie

L'action méthémoglobinisante se définit par l'oxydation du fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+} rendant impossible la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine.

Cette propriété de la PPD est expliquée par analogie avec la toxicité des amines aromatiques. Ainsi, on pourrait considérer qu'elle provient des propriétés oxydantes des métabolites de la PPD [56].

Cliniquement, elle se traduit par une cyanose, des céphalées, des vertiges, une tachycardie et un sang couleur chocolat. Une hémolyse intravasculaire apparaît lorsque la méthémoglobinémie est trop importante.

II.4.4. Atteinte rénale

L'insuffisance rénale est constante dans cette affection, le plus souvent anurique avec émission d'urines noirâtres (ou « Porto ») [Figure 9]. Cette couleur, parfois confondue avec une coloration passive par la PPD, est liée à une myoglobinurie prononcée [36].

La toxicité de la PPD sur le rein est multifactorielle [40,16] :

- Action directe de la PPD et de ses métabolites (dont la quinonediimide) [2,41,22,7]. La ponction biopsie rénale a révélé une nécrose tubulaire aiguë dans certains cas [22].
- Rhabdomyolyse : la précipitation intratubulaire de la myoglobine et des déchets cellulaires, secondaire à la rhabdomyolyse, constitue un obstacle mécanique responsable de l'arrêt de la filtration glomérulaire, mais aussi l'ischémie rénale secondaire à la libération de substances vaso-actives et enzymes protéolytiques libérées par les cellules nécrosées (sérotonine et histamine qui sont des activateurs de quinines et auraient une action directe sur le parenchyme rénal) [2,10].
- Hypovolémie : la fuite hydroélectrolytique liée à la lyse des masses musculaires est responsable d'une baisse du débit de filtration glomérulaire [45].
- Méthémoglobinémie [22].



Figure 9 : Coloration « Porto » des urines due à la rhabdomyolyse

II.4.5. Autres atteintes

- L'atteinte hépatique a été confirmée par un examen nécropsique du foie [22,52]. Il ressort de l'analyse de la biopsie hépatique une congestion des tissus associée à une stéatose microvésiculaire, à des lésions de choc ou à une portite [46].
- Une atrophie du nerf optique avec perte d'acuité visuelle a été décrite dans le décours de l'intoxication aiguë mais son mécanisme reste inexpliqué [59,38].
- Les observations rapportées par le Dr. Belmouden [13] mentionnent qu'il n'est pas rare de trouver une fièvre modérée entre 38 et 38,5°C.

II.4.6. Passage transplacentaire

Plusieurs cas de femmes enceintes ayant ingéré du « Takaout » ont été rapportés ces dernières années [60,61], indiquant que les évaluations clinique et biologique du fœtus ne montraient aucun signe d'intoxication à la PPD. Néanmoins une récente étude réalisée en 2008 [3] a mis en évidence la lyse des tissus myocardique et pulmonaire sur des biopsies effectuées post-mortem chez un fœtus dont la mère avait ingéré du « Takaout », ce qui confirme le passage transplacentaire de la PPD.

II.4.7. Modifications biologiques

Les examens biologiques interviennent non pas dans un but diagnostique, mais pour apprécier le retentissement de l'intoxication.

II.4.7.1. Enzymes plasmatiques

- **CPK**⁷

C'est une enzyme exclusivement musculaire, l'élévation de son taux constitue l'élément le plus caractéristique de la rhabdomyolyse. Il existe une corrélation entre la concentration des CPK et l'intensité de la lyse musculaire [41]. Les taux sériques peuvent dépasser 200 000 UI .L⁻¹ pour une valeur normale inférieure à 180 UI .L⁻¹ [62,17,36,6].

⁷ Créatine Phosphokinases

Le taux de l'iso-enzyme CPK-MB ⁸ (ou CPK₂) est un marqueur spécifique de la lyse du myocarde. Il est élevé au décours de cette intoxication mais son dosage n'est pas souvent réalisé [63,45].

- **Transaminases**

Les ASAT ⁹ sont des enzymes d'origine musculaire alors que les ALAT ¹⁰ sont d'origine hépatique, le dosage des ASAT est donc plus spécifique. Même si ces deux marqueurs sont souvent augmentés, l'élévation des ASAT est plus nette [62,17].

- **LDH** ¹¹

Son augmentation est souvent importante mais non spécifique [62,17]. En conséquence son dosage n'est pas fréquemment réalisé.

II.4.7.2. Myoglobulinémie et myoglobulinurie

Les taux sérique et urinaire de myoglobine sont également des stigmates de la lyse musculaire [62]. Le dosage dans les urines doit être répété à des intervalles rapprochés en raison de la précocité et de la brièveté de l'augmentation de la myoglobulinurie (24 premières heures) [37].

II.4.7.3. Créatininémie et urémie

L'insuffisance rénale aiguë est constante dans les observations des cas d'intoxication à la PPD. L'augmentation de ces deux paramètres atteste d'une altération de la fonction rénale, les dosages plasmatiques de la créatinine et de l'urée sont donc de rigueur [22,17,10].

La créatine est métabolisée en créatinine de façon spontanée et irréversible, ce qui se traduit par une augmentation rapide de cette dernière. Elle est d'autant plus significative qu'elle contraste avec une augmentation plus modeste de l'urée sanguine.

⁸ CPK Muscle Brain

⁹ Aspartate aminotransférases

¹⁰ Alanine aminotransférase

¹¹ Lacticodéshydrogénase

II.4.7.4. Equilibre acido-basique

Les gaz du sang montrent une acidose métabolique en raison de l'hypoxie normoxémique et de l'insuffisance rénale [62,37]. Cependant lorsque la prise en charge est réalisée rapidement, une alcalinisation massive du sujet masque ce déséquilibre.

II.4.7.5. Troubles hydroélectrolytiques

- **Kaliémie :**

La rupture de la membrane des cellules musculaires provoque une libération massive de K^+ dans le compartiment extracellulaire. L'hyperkaliémie apparaît donc rapidement, mais la diurèse alcaline imposée systématiquement aux patients intoxiqués fait qu'elle n'est pas toujours retrouvée [2,62,45].

- **Métabolisme phosphocalcique :**

Le dépôt de complexes phosphocalciques au niveau des muscles lésés amène une hypocalcémie [17,45]. Cela se traduit sur les radiographies sous forme de calcification des tissus mous. La baisse du Ca^{2+} est rarement symptomatique et peut être suivie, en cas de correction, d'une hypercalcémie en phase de guérison de la rhabdomyolyse. Une hyperphosphorémie apparaît également. Elle est commune à toutes les rhabdomyolyses, et aggravée par l'insuffisance rénale [62].

II.4.7.6. Autres éléments du bilan biologique

- **Numération Formule Sanguine :**

Les cas d'intoxication rapportés par le Dr. Jroundi T. [33] ont révélés une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles.

- **Protéinurie :**

L'altération de la perméabilité glomérulaire et la réabsorption tubulaire des protéines de bas poids moléculaire sont à l'origine d'une hyperprotéinurie.

- **Uricémie :**

L'acide urique est fréquemment augmenté. L'origine serait une hyperproduction hépatique par catabolisme des nucléotides d'origine musculaire.

- **Troponine I cardiaque :**

Quelques études se sont intéressées aux variations du taux de troponine I cardiaque chez des malades ayant une pathologie spécifique telle que la BPCO ¹² et les hémodialysés, et elles ont prouvé qu'un taux élevé est corrélé à un mauvais pronostic [6].

II.5. Diagnostic de l'intoxication à la PPD

L'établissement de ce diagnostic repose sur trois étapes : l'anamnèse du patient ou de ses proches, la présence de signes cliniques pathognomoniques et les analyses toxicologiques.

II.5.1. Anamnèse

Lorsque cela est possible, l'interrogatoire du patient permet de recueillir des informations importantes sur les circonstances de l'intoxication (quantité ingérée, délai d'ingestion, associations à d'autres produits, etc.)

Par ailleurs, des traces noires sur le bout des doigts sont suggestives de la manipulation du produit.

II.5.2. Diagnostic clinique

Le tableau clinique de l'intoxication à la PPD est stéréotypé, ce qui facilite le diagnostic et donc la prise en charge du patient. Toutefois, il arrive que les signes évocateurs d'une ingestion à la PPD se manifestent plus tardivement ou de façon moins nette chez certains sujets, en raison de la présence hétérogène de produit dans la « roche » ingérée et des facteurs d'hypersensibilité individuelle.

¹² Broncho-pneumopathie chronique obstructive

II.5.3. Diagnostic analytique

II.5.3.1. Analyses qualitatives

- **Réaction colorée :**

Il s'agit d'une méthode colorimétrique qui a pour but d'identifier la présence d'amines aromatiques (« Takaout roumia »). Elle est applicable aux urines, liquide de lavage gastrique, vomissements et tout autre produit suspect. Cette technique est utilisée au laboratoire de l'Institut National d'Hygiène du Maroc [26]. Son principe repose sur la formation d'un dérivé coloré en violet par réaction de diazocopulation de la PPD par l' α -naphtyléthylène diamine (réactif de Tréfouël) après extraction de l'amine par l'éther en milieu alcalin. La sensibilité de ce test est suffisante pour effectuer la recherche de la PPD, mais il souffre d'un manque de spécificité par l'existence de réactions croisées avec d'autres amines aromatiques telles que l'aniline, la O-toluidine ou les phénothiazines. De plus elle nécessite d'importantes prises d'essai (50 mL).

- **Chromatographie sur couche mince :**

Il est recommandé d'utiliser un support en Silice et un éluant moyennement polaire, tel que le mélange méthanol / ammoniac (50 / 0,75-V/V).

La révélation peut se faire de différentes façons :

- Utilisation d'une lampe UV : les amines aromatiques absorbent dans l'UV et forment des taches colorées en vert sur la plaque de Silice ;
- Révélation à l'iodoplatinate : les amines aromatiques sont reconnaissables par des spots noirs dont la teinte s'intensifie sous l'effet de la lumière ;
- Révélation par diazocopulation : on obtient des spots violets qui noircissent à la lumière.

Cette méthode est facile à mettre en œuvre et nécessite un matériel relativement peu onéreux. Elle donne des résultats facilement interprétables, mais non spécifiques de la PPD et souvent peu reproductibles.

II.5.3.2. Analyses quantitatives

❖ Spectrophotométrie :

La PPD subit tout d'abord une réaction de diazocopulation qui aboutit à la formation d'un composé stable coloré en rose / violet, ayant un maximum d'absorption à 562 nm. La détermination de la concentration est réalisée à l'aide d'une droite d'étalonnage. Les résultats ne sont exploitables que si le pourcentage de PPD dans l'échantillon est compris entre 0,01 et 0,09 % ce qui nécessite souvent des dilutions préalables de l'échantillon. Le caractère laborieux de ce mode opératoire fait qu'il n'est pas adapté aux analyses en série.

❖ Techniques séparatives :

- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) :

Cette technique est applicable à la fois pour la recherche et la détermination de la teneur en PPD, dans des matrices biologiques ou non biologiques . Elle a été utilisée par une équipe du laboratoire de pharmacotoxicologie de Rabat pour analyser différents échantillons de « Takaout roumia » [18]. Le procédé avait nécessité un chromatographe dont les paramètres étaient les suivants : colonne capillaire DB-5 ms de longueur 25m, de diamètre interne 0,25 mm et d'une épaisseur de film 0,25 μm , couplé à un spectromètre de masse à ionisation par impact électronique à 70 eV. La température du four a été programmée de 80 à 240 °C à raison de 20 °C par minute.. L'appréciation du dosage avait été faite à partir d'une gamme d'étalonnage par ajouts dosés. Dans le cadre d'un prélèvement biologique, l'analyse a pu être réalisée à partir d'une prise d'essai de 2 mL d'urines, de sang ou de liquide gastrique [30]. Dans cette étude, la séparation a été réalisée sur une colonne de type HP-5 (25m de longueur x 0,20mm de diamètre x 0,11 μm d'épaisseur de film), couplée à un spectromètre de masse à ionisation par impact électronique également. La température du four a été programmée de 50 à 280 °C à raison de 15 °C par minute. L'échantillon à doser avait subit au préalable soit une hydrolyse acide s'il s'agissait d'urine, soit une déprotéinisation pour le sang et le liquide gastrique, puis une extraction chloroformique. Avant l'analyse chromatographique la PPD avait subit une dérivatisation par acétylation. L'étalon interne était la benzidine.

- Chromatographie liquide haute performance (HPLC):

L'HPLC a été mise à profit le plus souvent pour déterminer la concentration en PPD dans la « roche », dans des tatouages à base de henné ou dans des préparations cosmétiques, plutôt que dans des matrices biologiques [19]. La détection peut être réalisée soit en UV soit en électrochimie [42].

- D'autres techniques mentionnent l'utilisation de l'électrophorèse capillaire [55].

La GC/MS et l'HPLC sont des techniques adaptées aux analyses en série. De plus elles ont une sensibilité élevée et permettent un dosage spécifique de la PPD. Mais elles requièrent un équipement coûteux et un personnel qualifié, c'est pourquoi elles ne sont actuellement utilisées au Maroc qu'à titre expérimental.

II.6. Prise en charge

Etant donné qu'il n'existe pas d'antidote spécifique de la paraphénylènediamine, la prise en charge du patient consiste en la réduction de la charge du toxique et le traitement des complications.

II.6.1. Epuration digestive du toxique

II.6.1.1. Vomissements provoqués

Le produit n'étant pas caustique, faire vomir le patient peut s'avérer souhaitable notamment dans les zones rurales où la prise en charge est tardive. Les vomissements sont d'ailleurs souvent spontanés.

II.6.1.2. Lavage gastrique

Il doit être réalisé le plus rapidement possible (même au-delà de la première heure après l'ingestion) et dans des conditions de sécurité parfaite afin d'éviter les problèmes d'inhalation. Il est pratiqué avec 3 à 8 L de sérum physiologique et renouvelé jusqu'à ce que le liquide

gastrique soit clair. Si le malade présente une macroglossie trop importante, il est pratiqué par une sonde naso-gastrique.

II.6.1.3. Charbon activé

La PPD est bien adsorbée sur le charbon actif. Ce dernier présente l'avantage d'être facile à administrer, même en milieu rural, et sans effets indésirables [62,37].

II.6.2. Traitement du syndrome asphyxique

La prise en charge immédiate de la fonction respiratoire est assurée par le dégagement des voies aériennes supérieures. Une intubation endotrachéale (orale ou nasale) est donc nécessaire. Si l'œdème est trop important, le recours à la trachéotomie de sauvetage constitue la seule alternative.

II.6.3. Prévention de l'hypoxémie

Le patient est placé sous ventilation assistée et oxygénothérapie par sonde nasale en cas de détresse respiratoire, à raison de 3 à 6 L.min⁻¹ [27,2,10].

II.6.4. Remplissage vasculaire

Le remplissage est nécessaire en raison des pertes liquidiennes dues à l'œdème et pour prévenir l'installation de l'insuffisance rénale ou d'un état de choc. Il est réalisé par l'administration en perfusion de sérum physiologique 0,9 % (500 mL .3h⁻¹) associé à du sérum glucosé 5 % (4 à 5 L par jour) [2,45].

II.6.5. Alcalinisation

Associée au remplissage, elle permet d'éviter l'acidose métabolique et l'insuffisance rénale [37]. La surveillance du pH urinaire toutes les 6h permet de contrôler les apports de bicarbonates (250 mL.6h⁻¹ de sérum bicarbonaté 1,4 %)

II.6.6. Traitement antioxydant

Le pouvoir oxydant de la PPD est connu de longue date et un traitement réducteur à base de vitamine C ou de bleu de méthylène est justifié [22,17,58].

L'acide ascorbique agit par réduction directe de la méthémoglobine en hémoglobine. Cette réaction est lente mais elle est sûre. En effet ce produit présente l'avantage de pouvoir être administré à doses élevées (jusqu' à 4 g par jour).

Le recours au bleu de méthylène ne se fera qu'en deuxième intention lorsque la vitamine C s'avère inefficace et à la posologie de 1 à 3 mL kg⁻¹. Son utilisation est très rare en raison de certains inconvénients :

- méthémoglobinémie à forte dose ;
- hémolyse brutale chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD¹³ [14].

II.6.7. Corticothérapie et antihistaminiques

Par analogie entre l'œdème angioneurotique et l'intoxication à la PPD, plusieurs auteurs préconisent une corticothérapie [27,2,17,58]. Elle est installée par l'administration intraveineuse d'hémisuccinate d'hydrocortisone ou de méthylprednisolone (100 à 120 mg toutes les six heures). Les antihistaminiques s'avèrent parfois efficaces mais sont moins largement utilisés.

II.6.8. Diurétiques et hémodialyse

Si la diurèse est inférieure à 1 mL.kg⁻¹.h⁻¹, sa relance devient une priorité. Elle fait appel dans un premier temps à l'hyperdiurèse alcaline (sans apports de K⁺). Le furosémide ne doit être prescrit qu'en cas d'anurie persistante après remplissage car il risque d'aggraver l'hypovolémie (Lasilix ® 20 à 40 mg.6h⁻¹, puis Lasilix Spécial ® 250 mg.6h⁻¹). Son inefficacité conduit alors à des séances répétées d'hémodialyse [2,22,37].

¹³ Glucose-6-phosphate déshydrogénase

II.6.9. Examens paracliniques

II.6.9.1. ECG ¹⁴

Il est l'examen de choix pour dépister une atteinte du myocarde et un excès potassique. Il est réalisé systématiquement à l'admission des patients.

II.6.9.2. Echographie cardiaque

La constitution d'un thrombus ventriculaire gauche chez certains patients du fait de l'atteinte cardiaque fait de l'échocardiographie un moyen de dépister les complications thromboemboliques [62]. Il sera administré chez ces sujets un traitement anticoagulant à base d'héparine de bas poids moléculaire.

II.7. Synthèse de la conduite à tenir

La réalité de la gravité de l'intoxication à la PPD a conduit les autorités de Santé à établir un protocole de prise en charge des patients [Figure 10]. Ainsi, une conduite à tenir standardisée a été publiée par le Centre Antipoison du Maroc en 2001 avec le soutien de l'Organisation Mondiale de la Santé [Annexe 3]. En effet, une fois le diagnostic établi, la mise en condition des patients dans la structure d'accueil est essentielle dans le pronostic de l'intoxication.

La priorité est le maintien des fonctions vitales : dégagement des voies aériennes supérieures, réhydratation et conservation d'une diurèse satisfaisante. L'épuration digestive du toxique doit être réalisée dès l'admission du patient dans la structure sanitaire (hôpital, centre de soins, dispensaire, ...). En cas d'intoxication massive, le transfert vers un service spécialisé s'avère nécessaire car la prise en charge y est focalisée sur les syndromes asphyxique, musculaire, et rénal. L'administration d'amines vasopressives est à envisager en cas d'état de choc cardiogénique.

¹⁴ Electrocardiogramme

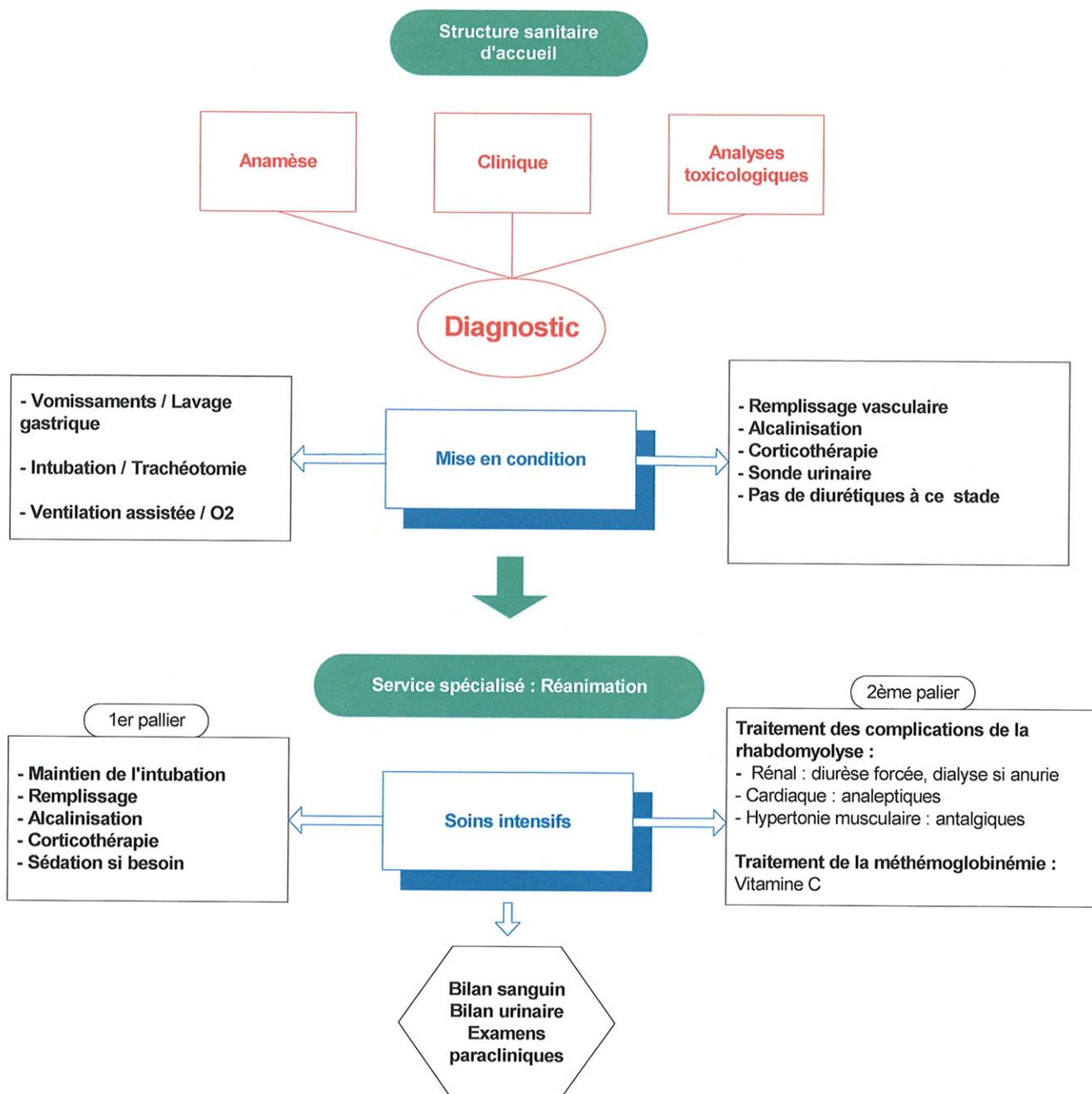


Figure 10 : Protocole de prise en charge des patients intoxiqués

II.8. Aspects réglementaires de la fabrication et du commerce de la PPD en France et au Maroc

En France, l'article 1 du décret n°51-190 du 16 Février 1951 portant règlement d'administration publique relatif aux teintures et lotions capillaires contenant des substances vénéneuses, mentionne que « la délivrance et l'utilisation des teintures et lotions capillaires

renfermant des phénylènediamines sont interdites » [31]. L'arrêté du 27 Juin 2000 (J.O. du 25 Juillet 2000), prévoit la classification de la PPD parmi les substances toxiques (R 23/24/25), irritantes (R 36), sensibilisantes (R 43) et dangereuses pour l'environnement (R 50-53) [11] [Annexe 2], ce qui impose aux utilisateurs professionnels le port de gants, lunettes de protection, masques et vêtements étanches [32].

Au Maroc, la classification des produits à risques est fixée par l'arrêté n° 701-66 (Bulletin Officiel du 1^{er} Février 1967). Elle est établie selon trois tableaux :

- Tableau A : produits toxiques (nécessité d'une déclaration aux autorités et de fournir une copie de la commande au service des douanes lors de l'importation)
- Tableau B : produits stupéfiants
- Tableau C : produits dangereux

La PPD est inscrite au tableau C, Section des substances vénéneuses.

L'arrêté du 28 juillet 1995 commun aux ministères en charge de la Santé Publique, de l'Agriculture, du Commerce, de l'Industrie et de l'Artisanat indique qu'il est permis aux commerçants, même s'ils ne sont pas titulaires du diplôme de pharmacien, de vendre les teintures et lotions renfermant des phénylènediamines à des concentrations ne dépassant pas 6 %. La concentration en PPD dans la « Roche » étant largement supérieure à ce seuil, la vente du produit sous cette forme est interdite. Cependant, les mesures réglementaires ne sont pas rigoureusement appliquées sur tous les marchés marocains, permettant aux femmes de se procurer de la PPD assez facilement.

II.9. Conclusion

La PPD est une amine aromatique utilisée dans l'industrie pour ses propriétés tinctoriales. Au Maroc, les femmes l'utilisent en tant que teinture capillaire et comme adjuvant du henné. En raison de sa forte toxicité, ce produit est détourné de son usage habituel pour être ingéré dans un but d'autolyse ou abortif. L'intoxication à la PPD est une urgence médicale lourde de soins. Le diagnostic de cette affection est surtout clinique, se basant sur la constatation d'un syndrome œdémateux intéressant la face et le cou, et d'un tableau de rhabdomyolyse. Le traitement est uniquement symptomatique, son objectif est de réduire l'absorption intestinale du toxique, ainsi que de prendre en charge l'œdème cervico-facial et les répercussions de la

rhabdomyolyse. L'étendue de ce phénomène a nécessité la mise en place d'initiatives menées à différents niveaux :

- médical : apporter une meilleure connaissance clinique de l'intoxication ;
- préventif : mettre en place des actions de sensibilisation auprès de la population ;
- législatif : proposer une nouvelle réglementation concernant la vente au détail de ce produit.

II. Etude épidémiologique

Le but de l'étude épidémiologique est d'apprécier les caractéristiques paracliniques, cliniques et évolutives ainsi que les facteurs pronostics de l'intoxication à la PPD. Elle comprend tout d'abord une étude descriptive, se limitant à une représentation des données collectées sur l'échantillon de patients intoxiqués. Vient ensuite une étude analytique, dont l'intérêt est de déceler une corrélation statistiquement significative entre ces mêmes données et la survenue du décès. C'est la répartition de ces données que nous allons interpréter statistiquement.

III.1. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur 101 patients pris en charge au service de RM¹⁵ du CHU Avicenne de Rabat suite à une intoxication systémique à la paraphénylènediamine par ingestion, au cours de la période du 1^{er} Janvier 2000 au 31 Décembre 2007.

Les sujets ont été inclus dans l'étude après que le diagnostic d'intoxication à la PPD ait été établi sur les paramètres anamnestiques du patient ou de sa famille, la présence de signes cliniques pathognomoniques et les analyses toxicologiques. Les prélèvements étaient envoyés au Laboratoire de l'Institut National d'Hygiène du Maroc où la détection du toxique est effectuée par la réaction colorimétrique précédemment décrite. Le recueil des données a été effectué sur une fiche d'exploitation [Annexe 1] à partir des dossiers médicaux du service de Réanimation Médicale. L'analyse descriptive a porté sur les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'intoxication. Les résultats ont été exprimés en nombre, en pourcentage et en moyenne plus ou moins écart-type. Par la suite nous avons déterminé deux groupes d'étude : les patients survivants et les patients décédés au cours de l'hospitalisation. Ils ont été comparés selon les différents paramètres précités. En analyse univariée, les variables ont été confrontées à l'aide du test de χ^2 . Toutes les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives, avec risque maximum de 5 %. L'analyse multivariée a été conduite selon un modèle de régression logistique multiple. Les statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 10.0.

¹⁵ Réanimation Médicale

III.2. Résultats

III.2.1. Etude descriptive

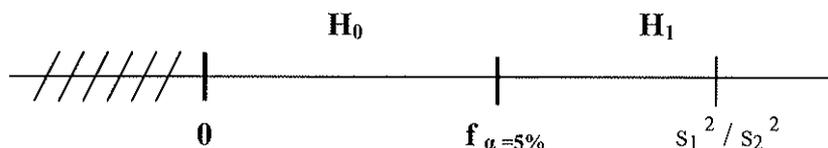
Tout au long de l'analyse descriptive, nous sommes dans l'incapacité de savoir si le partage de la population en fonction de la survenue du décès est pertinent. En effet, même si la répartition des individus selon ce critère semble manifeste, comment savoir si l'on peut inférer les résultats sur l'ensemble de la population ? Le but est de savoir si les variations selon les différentes catégories de l'effectif sont simplement dues aux fluctuations d'échantillonnage, ou si au contraire elles révèlent des comportements différents des variables étudiées dans chacune des catégories. D'un point de vue statistique, nous ne pouvons rassembler les conditions nécessaires à l'inférence des résultats sur la population. Le groupe « Patients décédés » est un petit échantillon ($n < 30$), il faudrait donc réaliser un test d'homogénéité, nécessaire pour la comparaison des moyennes, sur des échantillons indépendants, et dont l'effectif est inférieur à trente. Pour cela, nous devons vérifier que la population est gaussienne par un test de normalité, et vérifier l'égalité des variances. La variable de décision calculée permet de conclure sur la non égalité des variances σ_1 et σ_2 pour le délai d'admission et la durée d'hospitalisation.

Le test de comparaison de variances est réalisé comme suit :

$$H_0 : \sigma_1 = \sigma_2$$

$$H_1 : \sigma_1 \neq \sigma_2$$

La variable de décision prend la valeur s_1^2 / s_2^2 . On vérifie alors dans la table de Snédécour aux degrés de liberté (82-1 ; 19-1) la valeur de $f_{\alpha=5\%}$.



Les valeurs de $f_{\alpha=5\%}$ obtenues concernant les différents paramètres étudiés dans l'analyse descriptive sont inférieures aux variables de décisions calculées. Cela permet de conclure sur

la non égalité des variances σ_1 et σ_2 pour chacun des cas. Nous ne pouvons donc inférer sur la population, au risque 5 %, à partir de l'observation de ces deux échantillons. Il faudrait alors utiliser un test non paramétrique afin de pallier ce problème (test de Mann et Whitney qui permet de comparer des moyennes d'échantillons indépendants, petits et non gaussiens en utilisant non pas les valeurs prises par les observations mais leur rang une fois ces observations réunies dans un même ensemble). C'est pourquoi nous nous limiterons dans cette partie à une analyse purement descriptive des résultats.

III.2.1.1. Evolution en fonction des années

Jusque dans les années 2000, l'intoxication systémique à la PPD constituait un réel problème de Santé Publique au Maroc. Elle était alors la deuxième cause d'admission aux services des Urgences et de Réanimation Médicale [40]. Nous pouvons constater un nombre plutôt constant de cas recensés jusqu'en 2005, avec un pic en 2002, puis une nette diminution jusqu'en 2007 [Figure 12]. En effet le nombre de patients admis dans ce service a été réduit de presque 90 %. Toutefois il est difficile d'estimer la réelle incidence des intoxications à la PPD en raison de son utilisation dans des milieux isolés, où l'accès aux soins est souvent compliqué.

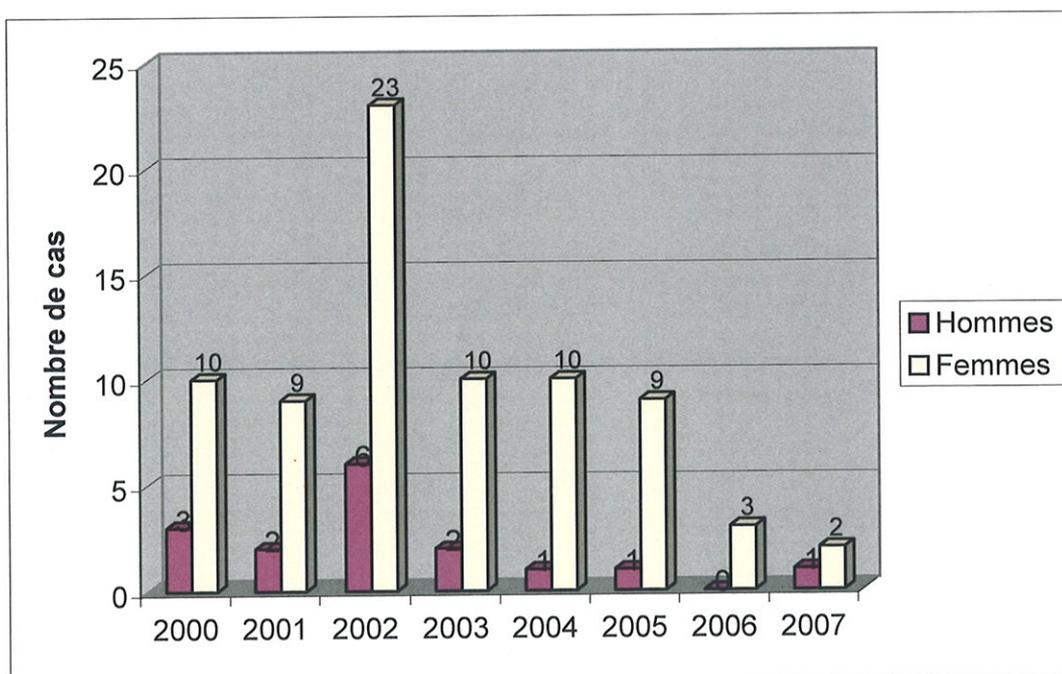


Figure 12 : Evolution en fonction des années

III.2.1.2. Répartition selon le sexe

Parmi les 101 patients inclus, il y avait une large prédominance féminine. Nous avons dénombré 85 femmes (84,2 %) et 16 hommes (15,8 %), soit un sexe ratio de 5,25 [Figure 13].

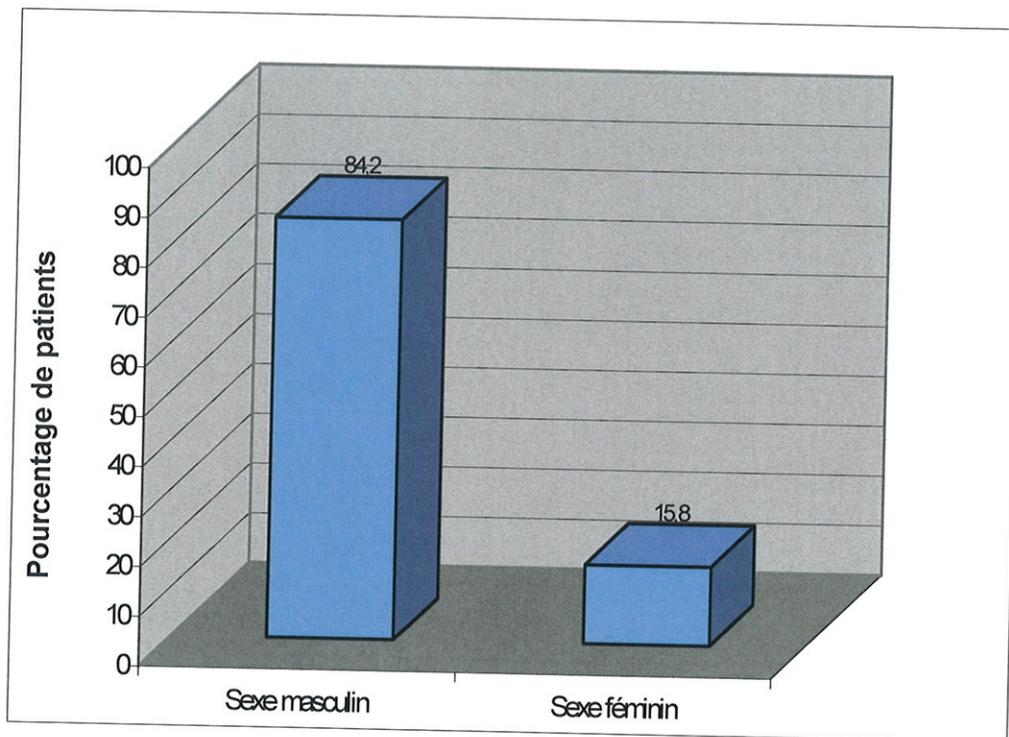


Figure 13 : Répartition des cas selon le sexe

III.2.1.3. Répartition selon l'âge

L'âge moyen était de $25,3 \pm 7$ ans pour les hommes et $21,6 \pm 6,5$ ans pour les femmes, avec des extrêmes allant de 14 à 52 ans. La tranche d'âge la plus touchée pour les deux sexes est celle de 15 à 24 ans, représentant 77,2 % de l'effectif total [Figure 14].

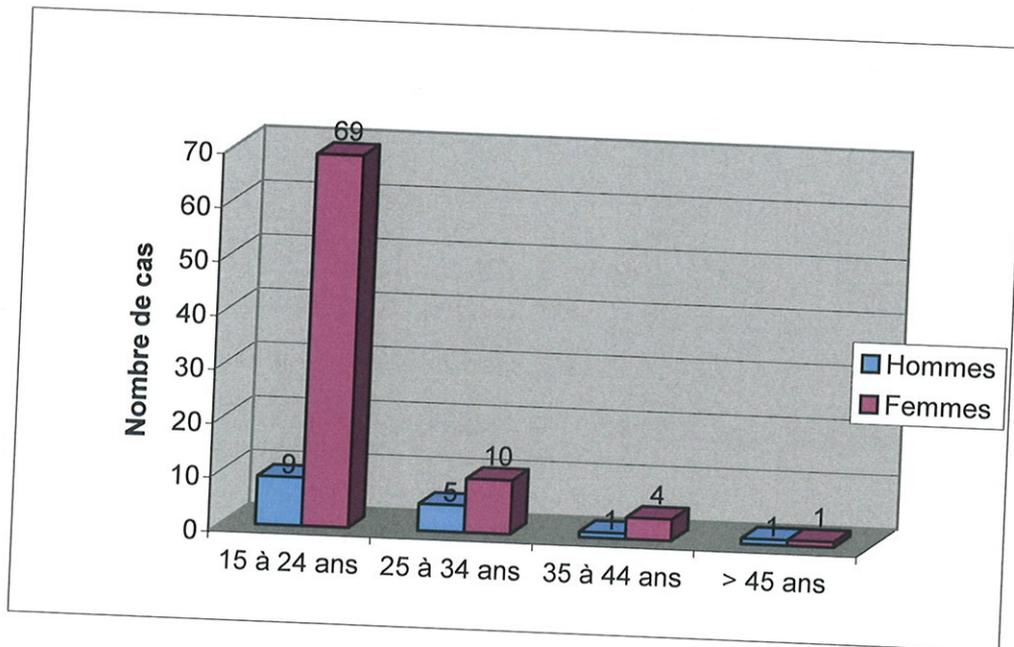


Figure 14 : Répartition selon la tranche d'âge des patients

III.2.1.4. Les circonstances de l'intoxication

L'autolyse occupe la première place parmi les circonstances de survenue avec 93 % des cas, suivie de la tentative d'avortement avec un pourcentage de 3 % et de la circonstance accidentelle avec 3 % également (ingestion de préparations traditionnelles à base de produits suspects). 1 % était d'origine criminelle. L'observation du statut social a révélé qu'il s'agit en majorité de personnes issues d'un milieu modeste voire précaire. Les jeunes femmes rapportaient souvent un conflit d'ordre conjugal, familial ou un échec scolaire et les hommes arguaient des difficultés économiques.

92,1 % des cas avaient concerné l'ingestion directe de la roche diluée dans un peu d'eau et pour 7,9 % il s'agissait d'une teinture capillaire industrielle contenant de la PPD (Royal ®). Il a été difficile d'estimer les doses de produit ingérées car elles étaient rapportées en Dirhams par les patients.

III.2.1.5. Le délai d'admission à l'hôpital et la durée d'hospitalisation en Réanimation Médicale

Près de la moitié des patients sont admis aux Urgences avec un délai inférieur à 2 heures, c'est-à-dire avant l'installation de l'œdème cervico-facial [Figure 15]. Néanmoins ce délai peut aller jusqu'à 48 heures dans certains cas, suivant la vitesse d'apparition des premiers signes cliniques. La moyenne pour l'ensemble de l'échantillon est de $5,9 \pm 5,8$ heures. Nous remarquons que la moyenne pour le groupe des patients décédés est beaucoup plus faible que celle des survivants (mais nous ne sommes pas en mesure généraliser ce résultat à l'ensemble de la population). Nous constatons également que le délai le plus fréquemment rencontré est d'une heure seulement. La médiane quant à elle, est plus faible dans le groupe des patients décédés que chez les survivants avec respectivement 2,5 et 3,0 heures [Figure 16].

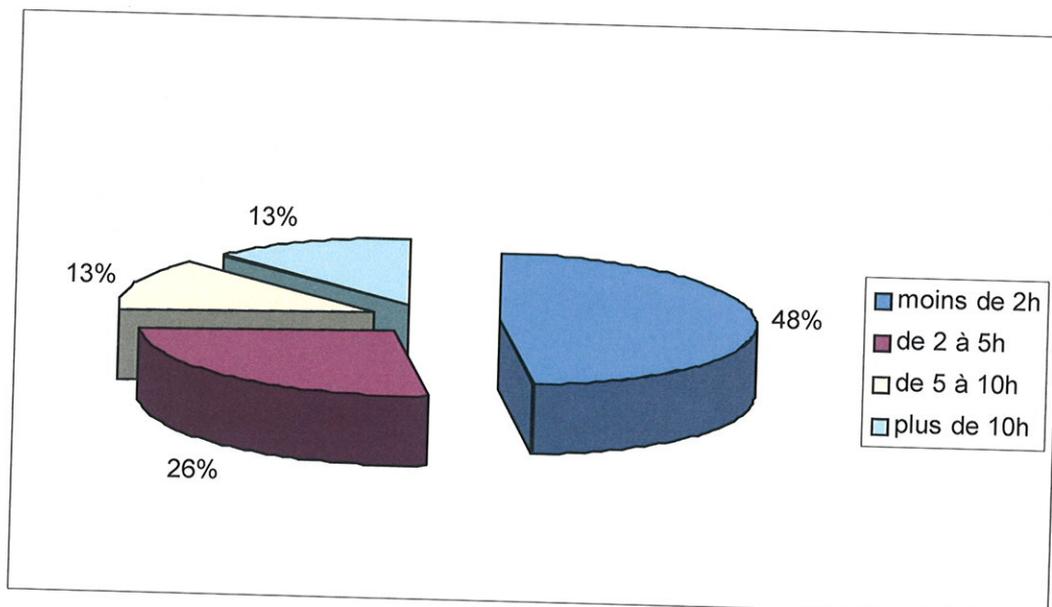


Figure 15 : Répartition de la population selon le délai d'admission à l'hôpital

	Mode	Médiane	Moyenne	Ecart - type
Survivants	1,0	3,0	6,6	6,3
Décédés	1,0	2,0	2,6	2,0
Total	1,0	2,5	5,9	5,8

Figure 15 : Statistiques descriptives sur le délai d'admission (heures)

La durée moyenne d'hospitalisation dans le Service de Réanimation Médicale est de $6,9 \pm 4,9$ jours pour les survivants et de $4,3 \pm 3,5$ jours dans le groupe des décédés. Tout comme pour le délai d'admission, la valeur médiane est plus faible pour le groupe des défunts que pour celui des survivants. Le graphique [Figure 17] montre l'étalement des durées de séjour des patients, ainsi que la forte prévalence des séjours courts.

La variable de décision calculée est supérieure à $f_{\alpha=5\%}$, comme indiqué précédemment. Nous ne pouvons donc inférer la comparaison des moyennes des deux échantillons sur la population. Le test non paramétrique que nous avons utilisé pour analyser l'influence de ce paramètre sur le décès est un test de χ^2 d'indépendance. La durée de séjour étant considérée comme une variable quantitative, il a fallu répartir les données en tranches de durées afin de convertir ce paramètre en variable qualitative et pouvoir utiliser ce test.

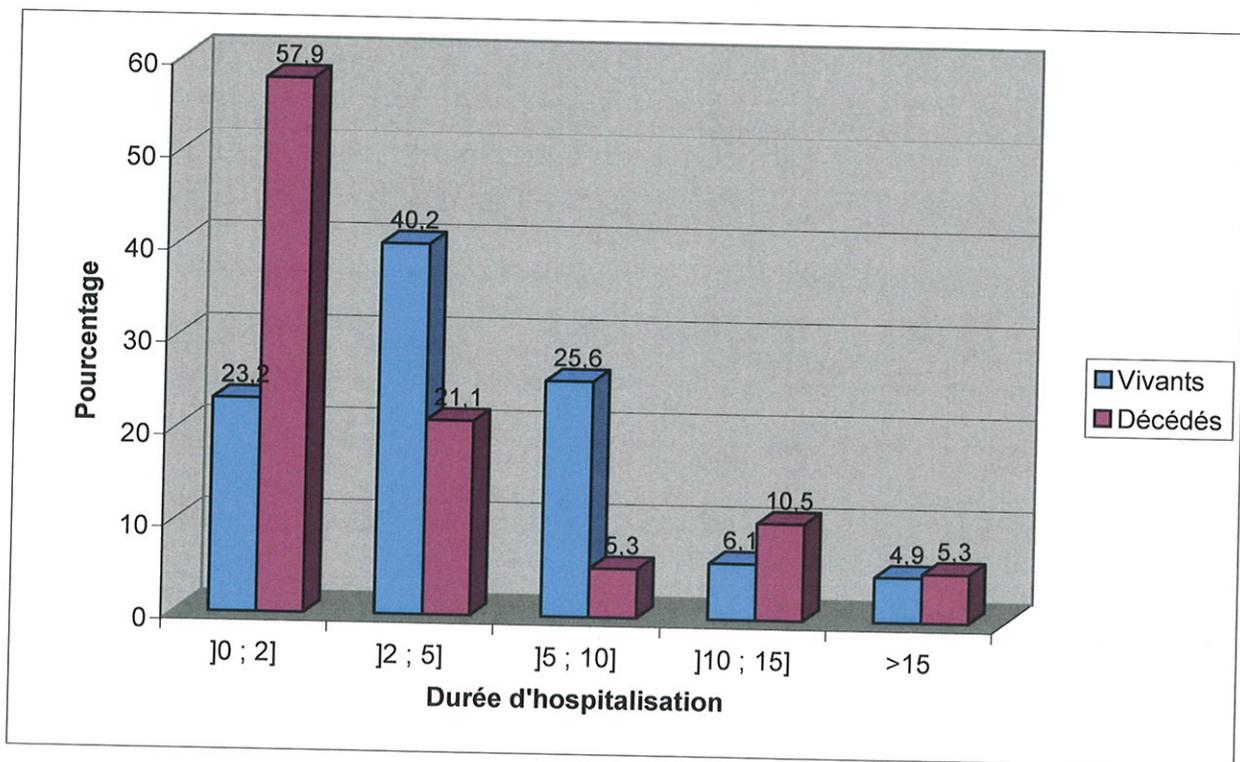


Figure 17 : Répartition de la population selon la durée d'hospitalisation en Réanimation Médicale

	Mode	Médiane	Moyenne	Ecart - type
Survivants	2,0	4,0	6,9	4,9
Décédés	1,0	2,0	4,3	3,5
Total	2,0	4,0	6,4	4,9

Figure 18 : Statistiques descriptives sur la durée d'hospitalisation (jours)

III.2.1.6. Le tableau clinique

La symptomatologie des intoxications aiguës par la PPD était stéréotypée. Le tableau clinique [Figure 19] était dominé par une atteinte respiratoire avec l'installation d'un œdème cervico-facial dans 80,2 % des cas et d'une macroglossie chez 76,2 % des patients, s'étendant rapidement aux voies aériennes supérieures. L'électrocardiogramme a pu montrer dans certains cas des anomalies électriques dominées par des troubles de la repolarisation et du rythme cardiaque. Un tableau musculaire à type de rhabdomyolyse était présent chez 81,5 % des patients, hyperalgique, avec des membres tendus (37,6 %) voire une impotence fonctionnelle dans certains cas. Soupçonné cliniquement, le diagnostic de rhabdomyolyse était confirmé par le dosage des enzymes musculaires. Dans notre série, le taux des CPK était en moyenne 53 620 UI.L⁻¹ avec un maximum à 313 000 UI.L⁻¹ (la valeur normale est comprise entre 25 et 180 UI.L⁻¹). L'élévation de la myoglobémie et de la myoglobinurie, qui sont également des stigmates de la lyse musculaire, se traduisent par une coloration noirâtre des urines retrouvée dans 57,5 % des cas. L'atteinte rénale était révélée par une hypercréatininémie chez 16,1% des sujets et une hyperurémie dans 16,5 %. Le reste du bilan biologique montrait une hypocalcémie fréquente avec 82,1 % et une hyperkaliémie dans 18,8 %. Par ailleurs, 43,8 % de cet effectif avaient présenté des vomissements spontanés avant leur admission à l'hôpital.

Les patients ayant ingéré la teinture Royal ® avaient un tableau clinique beaucoup moins évident [Figure 20]. L'œdème cervico-facial et la macroglossie, qui sont les premiers symptômes révélés de l'intoxication, n'étaient présents que dans respectivement 25 et 12,5 %. Les signes de la rhabdomyolyse étaient également moins fréquents avec seulement 12,5 %. En dehors d'une hypercréatininémie, le bilan biologique ne montrait aucune anomalie inquiétante.

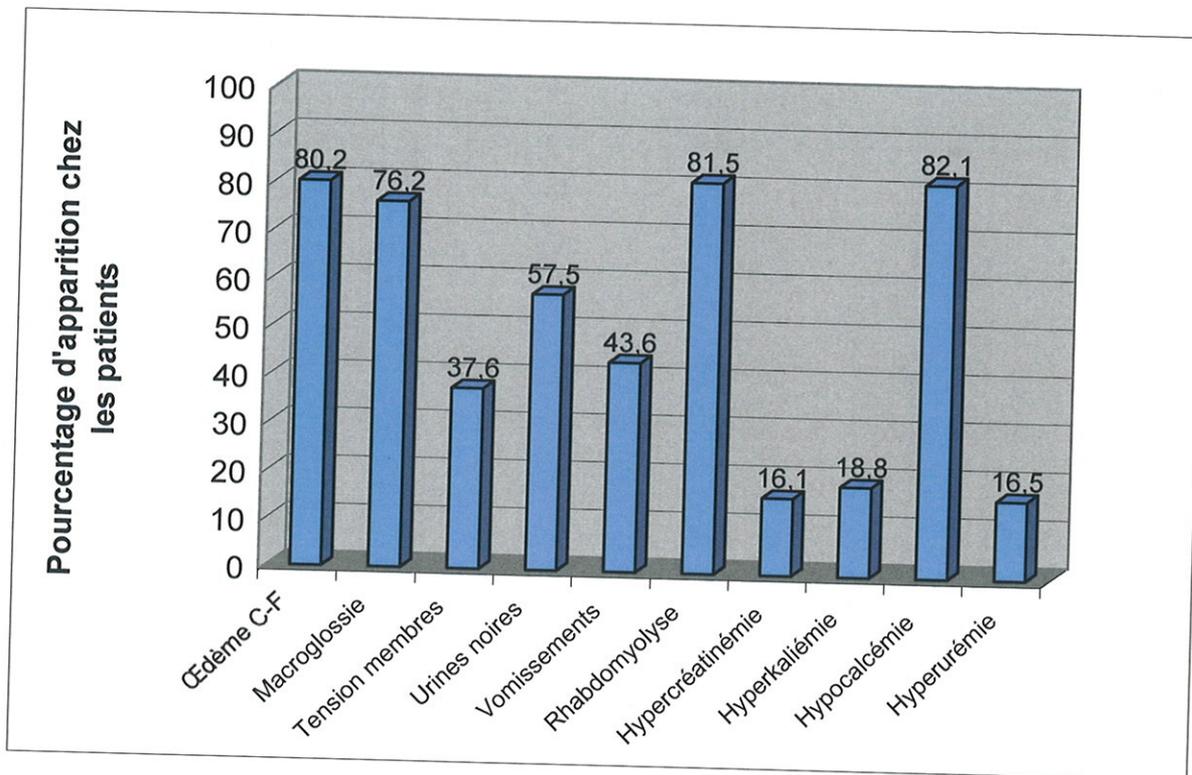


Figure 19 : Manifestations cliniques survenues chez l'ensemble des patients

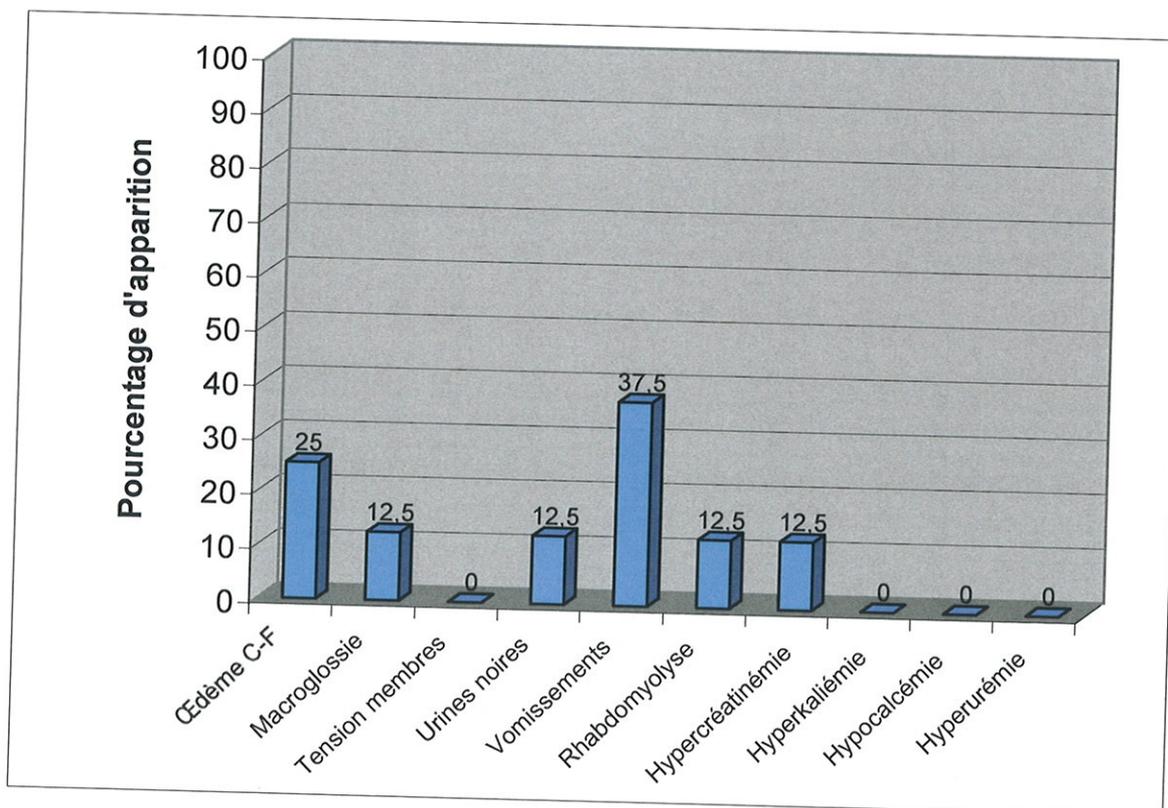


Figure 20 : Manifestations cliniques chez les patients ayant ingéré de la teinture Royal®

III.2.1.7. La prise en charge thérapeutique

La mise en place d'un protocole de soins a fortement permis de faciliter le travail des équipes médicales. Un lavage gastrique a été effectué dans 79,0 % des cas. Il a été réalisé jusqu'à éclaircissement complet du contenu gastrique, nécessitant parfois des quantités de sérum physiologique dépassant 8L. Le charbon activé n'avait jamais été utilisé. Le traitement de la détresse respiratoire consistait en une intubation avec ventilation mécanique chez 88,0 % des patients, dont 8 % avaient nécessité la mise en place d'une trachéotomie d'urgence devant une intubation difficile [Figures 21-22]. La voie oro-trachéale est le mode d'intubation le plus fréquent avec 72 % des cas. Le remplissage vasculaire avec alcalinisation a été quasi-systématique avec 98,0 % des patients. Une surveillance du pH urinaire était prévu systématiquement toutes les 6h afin de contrôler les apports de bicarbonates. Le recours à la corticothérapie parentérale n'a eu lieu que pour 64,4 % des patients (il n'a jamais été administré d'antihistaminiques). 2,0 % seulement ont nécessité un traitement antioxydant à base de vitamine C et le bleu de méthylène n'a jamais été utilisé. Une cassure de la diurèse justifiant l'administration de furosémide était apparue pour 19,8 % des patients. La mise en place d'une voie veineuse centrale a été indispensable pour 11,9 % des sujets en raison d'un état hémodynamique trop instable. Le recours aux amines vasopressives (adrénaline, dopamine ou dobutamine) dans les états de choc cardiogénique, était nécessaire pour 11,9 % des patients.

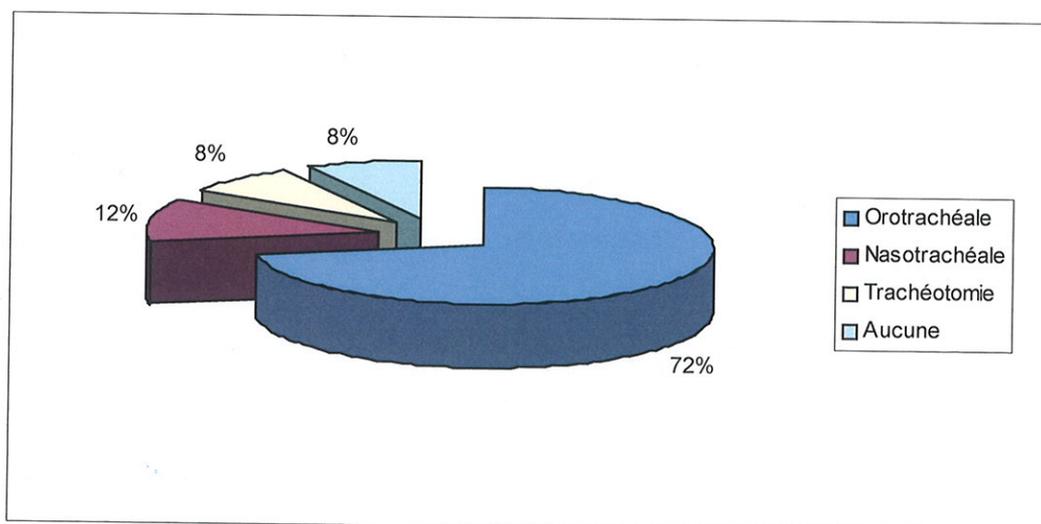


Figure 21 : Répartition selon le mode d'intubation

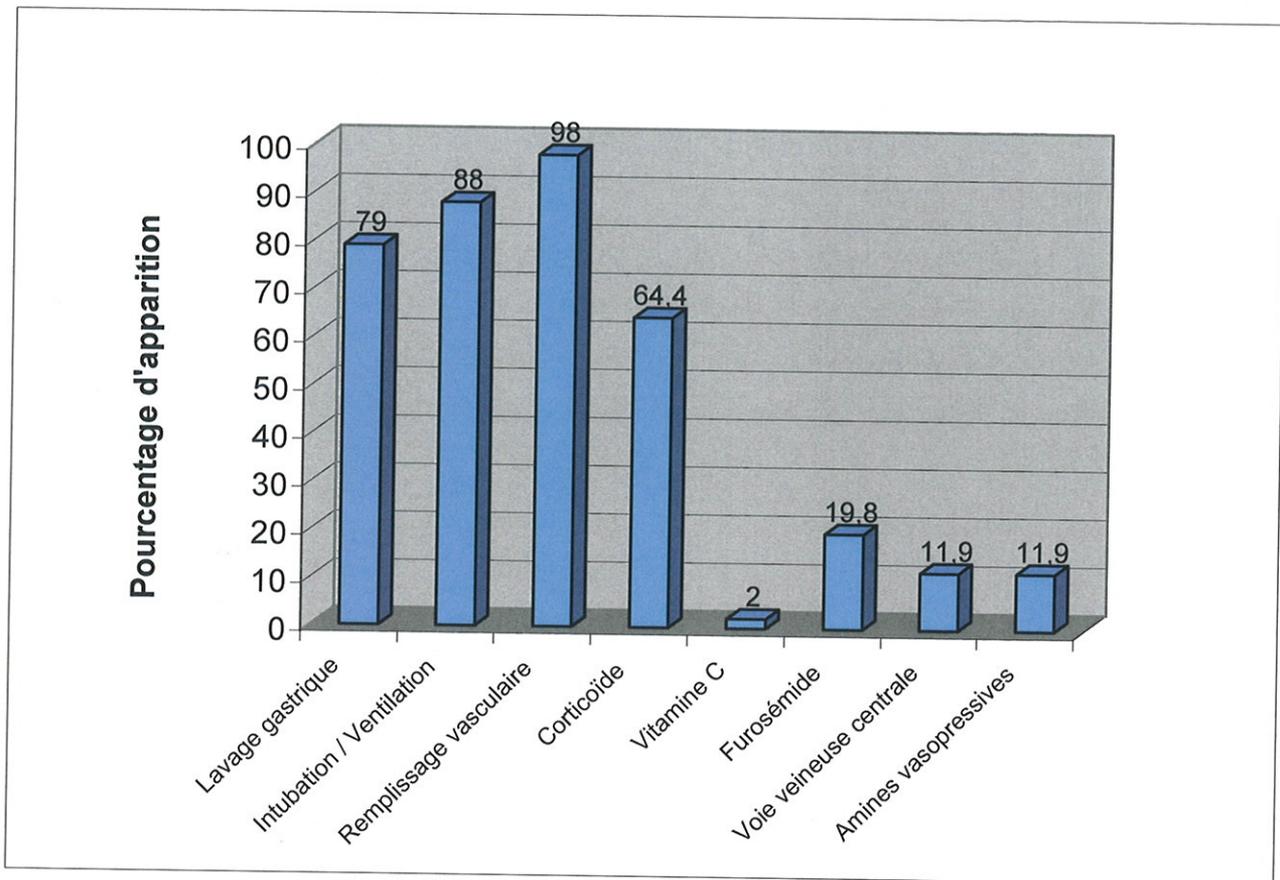


Figure 22 : Répartition selon la prise en charge thérapeutique

III.2.1.8. Les complications survenues au cours de l'hospitalisation

L'évolution a été marquée par la survenue de complications chez 48 % des patients intoxiqués au cours du séjour dans le service de Réanimation Médicale [Figure 23]. La plus fréquente d'entre-elles était la difficulté à intuber le patient (34,7 %) en raison d'une agitation trop importante et nécessitant une sédation par une benzodiazépine. Le stade avancé de la détresse respiratoire consécutive à ces difficultés aboutissait parfois à un état d'asphyxie, marqué par des signes de marbrures sur le corps et des lèvres cyanosées. Parfois, le stade avancé de l'œdème cervico-facial à l'admission du patient justifiait une trachéotomie d'urgence. Concernant les non survivants, le taux de patients ayant connu des difficultés d'intubation est bien supérieur à celui de l'échantillon total (68,4 %) [Figure 24]. Le taux d'apparition d'une IRA nécessitant l'administration de furosémide par voie parentérale est trois fois plus élevé dans le groupe des patients décédés avec respectivement 36,8 % et 12,2 %. Sur le plan

radiographique, 2 % des cas seulement ont présenté un OAP¹⁶ lésionnel (en dehors de toute atteinte cardiaque). Les infections nosocomiales avaient une incidence relativement élevée avec 16,9 % de sujets atteints au total, le foyer se situant au niveau pulmonaire pour 70 % d'entre-elles (*Cocci Gram positif, Pseudomonas, Klebsiella*) et urinaire pour les 30 % restant (*Escherichia coli, Proteus*). D'un point de vue cardiovasculaire, les différences observées entre les deux groupes sont manifestes. Le nombre de myocardites toxiques dépistées est bien plus important chez les défunts avec 26,3 %, et seulement 7,3 % pour les survivants. De même, la prévalence de l'instabilité hémodynamique est nettement supérieure dans le groupe des patients décédés avec 42,1 % par rapport à 4,9 % pour les survivants. Quant à l'apparition d'un état de choc cardiogénique, quasiment la totalité des patients concernés sont décédés, à l'exception d'un seul. Au total, 18,8 % des personnes intoxiquées sont décédées suite à ces complications.

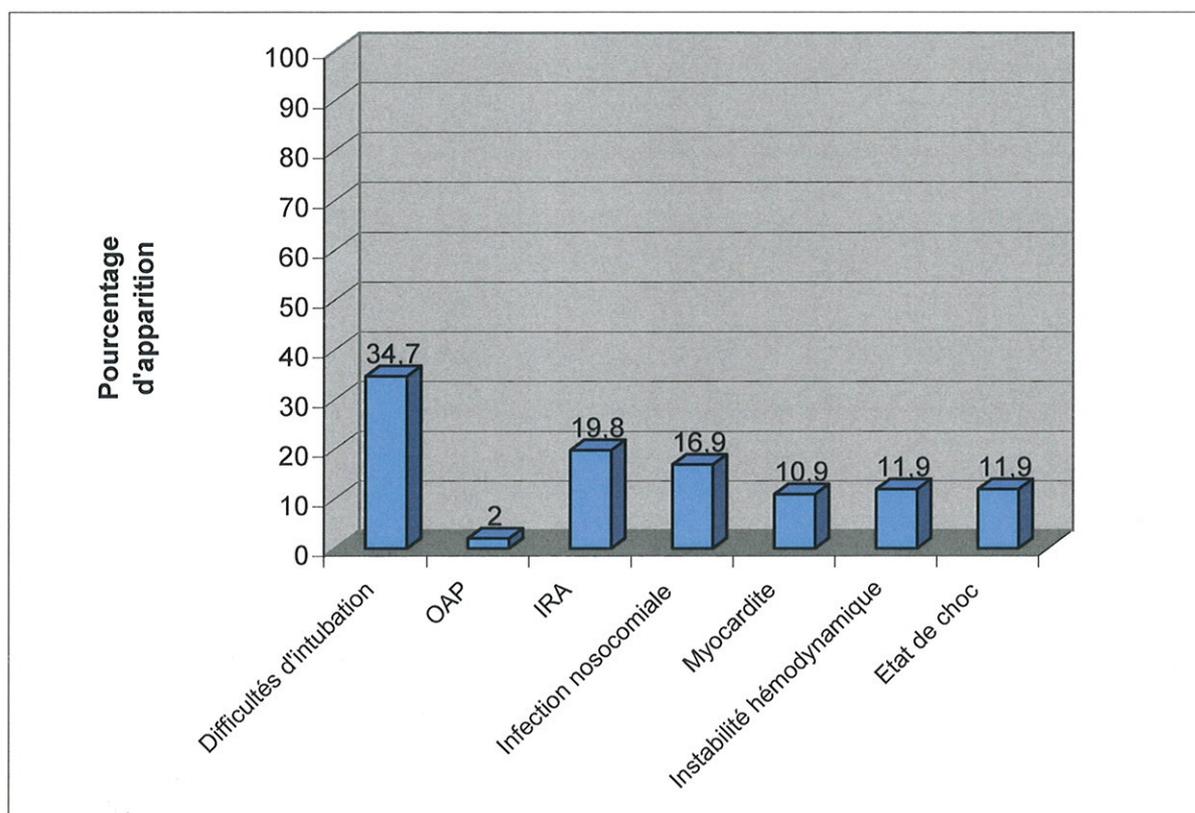


Figure 23 : Complications survenues au cours du séjour en Réanimation médicale chez l'ensemble des patients

¹⁶ Œdème aigu du poumon

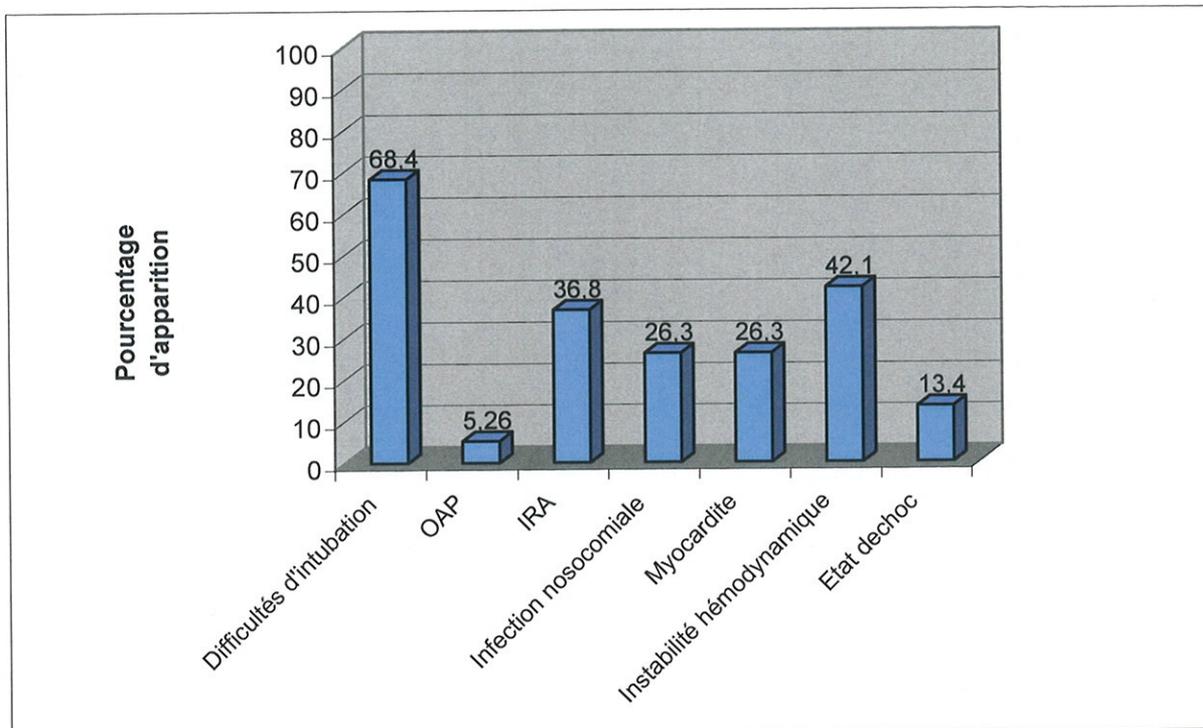


Figure 24 : Complications survenues chez les patients décédés

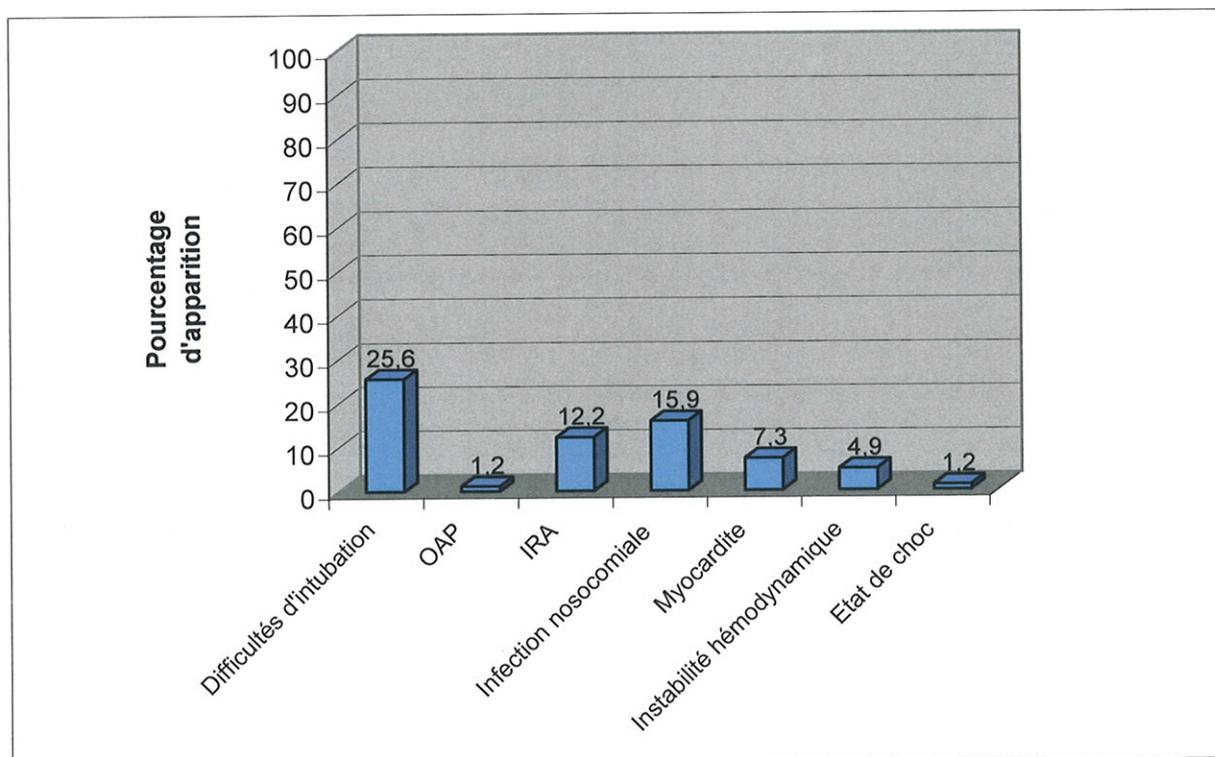


Figure 25 : Complications survenues chez les patients non décédés

III.2.2. Etude analytique

L'objectif de cette étude est de déceler une corrélation statistiquement significative entre plusieurs paramètres (sociodémographiques, cliniques, évolutifs) et le décès des patients. Cette étape a été réalisée en étroite collaboration avec le docteur N. Madani, médecin réanimateur au CHU Avicenne, et responsable du Laboratoire de Biostatistiques de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

III.2.2.1. Analyse univariée

Le test de χ^2 d'indépendance est un test paramétrique permettant de prendre une décision « pratique » : soit on peut prouver que le paramètre étudié est significativement lié au décès, soit on ne peut pas conclure en ayant un risque de se tromper de 5 %. Ainsi il est possible de détecter les variables pronostiques de l'intoxication à la PPD en rapport avec le décès des patients, chacune prise isolément. Une différence significative entre les deux groupes était affirmée pour une valeur de p inférieure à 0,05 (p est la probabilité que la différence entre les deux échantillons soit due au hasard).

Variable	Survivants		Décédés		p
	Effectif	%	Effectif	%	
Sexe masculin	13	15,8	3	15,8	0,99
Sexe féminin	69	84,1	16	84,2	0,99
Œdème cervico-facial	62	75,6	19	100	0,02
Macroglossie	58	70,7	19	100	0,01
Tension membres	32	39	6	31,6	0,55
Urines noires	44	53,7	14	73,7	0,11
Vomissements	37	45,1	7	36,8	0,51
Rhabdomyolyse	35	77,8	9	47,4	0,12
Hypercréatininémie	10	12,7	5	37,5	0,03
Signes de détresse respiratoire	70	85,4	19	100	0,08
Etat de choc	3	3,6	9	47,4	< 0,001
Instabilité hémodynamique	4	4,9	8	42,1	< 0,001
Agitation du patient	21	25,9	14	73,7	< 0,001
Infection nosocomiale	13	15,9	5	26,3	0,84
Durée d'hospitalisation < 2 jours	19	23,2	10	52,6	0,01
Myocardite	6	7,4	5	26,3	0,02

Parmi les 16 paramètres étudiés, nous avons retenu comme facteurs de risques significativement liés à la mortalité :

- l'installation d'un œdème cervico-facial ;
- la macroglossie ;
- l'hypercréatininémie ;
- l'apparition d'un état de choc nécessitant l'administration d'amines vasopressives ;
- l'instabilité hémodynamique justifiant la prise d'une voie veineuse centrale ;
- l'agitation du patient au cours de l'intubation justifiant une sédation ;
- la durée d'hospitalisation inférieure à deux jours ;
- la présence d'une myocardite toxique.

Nous constatons que l'état de détresse respiratoire imposant le recours à l'intubation avec ventilation assistée est une variable à prendre en considération. En effet la valeur de p s'approche du seuil significatif choisi (0,08 au lieu de 0,05).

L'analyse de la durée d'hospitalisation a été réalisée à l'aide d'un test de χ^2 car c'est le nombre de patients appartenant à une tranche de durée qui a été pris en compte et non la durée elle-même. Ainsi ce facteur ressort comme étant significativement lié au décès pour une durée inférieure à deux jours.

III.2.2.2. Analyse multivariée

L'analyse univariée permet de voir l'influence d'un facteur **pris isolément**. Le but est ici de déterminer la valeur pronostique d'une variable conjointement avec d'autres, face à un évènement (le décès), ce qui justifie l'accès à l'analyse multivariée. C'est-à-dire permettre de prouver, **lorsqu'elles évoluent conjointement**, l'influence par rapport au décès de variables prises isolément au sein d'une population donnée, et d'envisager si les interactions entre elles sont significatives. De plus la valeur de l'OR ¹⁷ permet de mesurer la valeur pronostique du paramètre étudié par rapport au décès. Tous les paramètres retenus à l'issue de l'analyse univariée ont été inclus dans l'analyse multivariée. Seules l'apparition d'une myocardite et la durée d'hospitalisation n'ont pu y être associées car nous n'avons pu accéder à nouveau au logiciel informatique utilisé.

¹⁷ Odds Ratio

Variable	OR	IC ¹⁸ 95 %		p
		Inférieur	Supérieur	
Œdème cervico-facial	1,3	1,16	1,48	0,99
Macroglossie	1,3	1,17	1,51	0,99
Hypercréatininémie	3,8	1,07	13,77	0,92
Signes d'asphyxie	1,3	1,14	1,42	0,99
Etat de choc	23,7	5,45	102,35	0,07
Instabilité hémodynamique	14,2	3,65	55,04	0,20
Agitation du patient	8	2,57	24,91	0,01

Le seul facteur de risque indépendamment lié à la mortalité que nous ayons obtenu est l'agitation du patient, qui se manifeste par des difficultés d'intubation et impose l'administration de sédatifs. En effet il multiplie le risque de décès par 8. L'apparition d'un état de choc vient en second lieu avec une valeur de p légèrement supérieure à 0,05 et une augmentation du risque de survenue du décès de 23,7.

III.3. Discussion

L'utilisation de « Takaout roumia » est largement répandue au Maroc, notamment parce que ce produit reste aisément disponible chez les herboristes et les droguistes. Le premier cas rapporté d'intoxication à la PPD date de 1978 [62]. Depuis, le nombre de ces intoxications était en constante augmentation, en raison de la vulgarisation de ce produit, d'un approvisionnement de meilleure qualité des distributeurs et d'une bonne notification de la part des médecins. Ceci a motivé des actions de prévention menées auprès de la population, la diffusion du protocole de prise en charge des patients, ainsi que la nécessité d'une nouvelle réglementation de la vente de ce produit. Grâce à cela l'intoxication à la PPD a connu une nette diminution et sa prise en charge a été considérablement améliorée.

¹⁸ Intervalle de confiance

❖ Etude descriptive :

La prédominance chez les jeunes femmes (15 à 24 ans) est retrouvée dans la littérature [56,36,29]. Plusieurs raisons justifient ce résultat :

- c'est dans cette population que les tentatives d'autolyse sont les plus observées au Maroc ;
- les femmes connaissent mieux le produit car il est utilisé habituellement comme colorant capillaire ;
- la confusion « Takaout roumia » avec « Takaout beldia » (galle de *Tamarix* traditionnelle) a conduit les femmes à l'utiliser dans un but abortif ;
- les hommes ont des difficultés à s'en procurer car les distributeurs ne le vendent généralement qu'aux femmes, craignant les contrôles des autorités.

Il est probable que le nombre de cas d'intoxication recensés dans notre étude soit en deçà de la réalité. En effet plusieurs régions du Maroc sont dépourvues de structures médicalisées, et l'utilisation de « Takaout » dans ces provinces reculées est fréquente donc beaucoup d'intoxications peuvent passer inaperçues.

L'œdème cervico-facial représentait la principale cause de décès au niveau pré-hospitalier et dans le service des Urgences [1]. En effet ce symptôme reste un facteur de mauvais pronostic important dans l'intoxication à la PPD. Il a donc été nécessaire d'informer et de sensibiliser le personnel de transport et d'accueil pour limiter le transfert inter-hospitalier des patients intoxiqués sans une prise en charge préalable des voies aériennes supérieures. Toutefois l'absence d'œdème au cours des premières heures après l'ingestion de PPD ne doit en aucun cas tranquilliser l'équipe soignante, car sa survenue peut être tardive (supérieure à 10 heures). C'est pourquoi tout patient ayant ingéré du « Takaout » ne présentant pas d'œdème cervico-facial était placé sous surveillance dans le service de Réanimation Médicale pendant au moins 24 heures.

La rhabdomyolyse réalise un syndrome clinique et biologique secondaire à la lyse des fibres musculaires striées, ayant pour conséquence la libération dans le sang de myoglobine, d'enzymes et d'électrolytes. Cette atteinte musculaire est grave car elle met en jeu le pronostic fonctionnel et vital du patient du fait des complications qu'elle engendre. La littérature la décrit comme étant un facteur de risque significativement lié au décès [41,48]. Par ailleurs l'hyperkaliémie est rare dans notre série (18,8 %) malgré cette rhabdomyolyse (81,5 %), ceci est probablement dû en grande partie à l'hyperdiurèse alcaline imposée et à l'utilisation

précoce de produits hypokaliémiants dans la thérapeutique (corticoïdes, diurétiques de l'anse). De plus, tous les marqueurs sanguins et urinaires utilisés pour l'exploitation biologique de la rhabdomyolyse n'ont pu être inclus dans l'analyse statistique. En effet, soit ces paramètres ne sont pas propres à la lyse musculaire (comme la LDH ou bien l'ALAT), soit si elles sont spécifiques, leur dosage n'est pas réalisé chez un nombre suffisant de patients (c'est le cas pour l'ASAT, la troponine I cardiaque ou l'iso-enzyme MB des CPK).

La prévalence élevée de l'atteinte rénale chez les patients ayant un pronostic vital engagé est récurrent dans la littérature et confirme l'importance de la lyse musculaire [41,22,17]. Le syndrome urinaire est constant mais transitoire, caractérisé par l'existence d'une myoglobulinurie marquée par des urines noirâtres. L'évaluation de la fonction rénale a été également effectuée par la mesure du taux d'urée dans le sang. Mais ce taux peut être influencé par certains facteurs extra-rénaux : teneur en protéines de l'apport alimentaire, la fièvre qui augmente le catabolisme protidique des tissus ou la diurèse (l'urée est soumise à une importante réabsorption tubulaire). Ces facteurs constituent autant de biais expliquant pourquoi l'hyperurémie n'a pas été retenue comme étant statistiquement liée au décès.

La myocardite toxique demeure un facteur de risque important de l'intoxication à la PPD. Le nombre de patients pour lesquels elle a été diagnostiquée dans notre série est comparable avec la littérature [62]. De plus, la prévalence de ce paramètre dans le groupe des patients décédés est bien supérieure à celle de l'effectif total. En effet, l'aggravation de l'état de santé des sujets par l'apparition d'un état choc d'allure cardiogénique ainsi que par des perturbations hémodynamiques attestent de la sévérité de l'intoxication. A ce titre, la mortalité propre à l'atteinte cardiovasculaire est élevée [2,62,36].

Concernant les statistiques descriptives du délai d'admission et de la durée d'hospitalisation, quelques valeurs isolées sont très élevées et cela se traduit par un écart-type plus élevé que la moyenne. Pour palier ce problème, celles-ci ont été exclues de l'échantillon afin d'obtenir un résultat cohérent. Les seuils minimaux mesurables étant zéro, on ne peut descendre en-dessous de cette valeur. Un tel résultat reviendrait à dire qu'on anticipe le problème alors qu'il n'est pas encore arrivé. On se trouve donc en butée pour la borne inférieure. En revanche, si l'on considère la valeur maximale, il n'y a plus de limite et par conséquent nous pouvons rencontrer des valeurs très supérieures à la moyenne calculée. Cette dernière indique seulement où se situe le « centre de gravité » de la série étudiée, mais n'a pas de réalité physique à proprement parler. Il faut alors tenir compte du mode et de la médiane. Le mode

d'une série de nombre est le nombre qui revient le plus souvent dans cette série. L'écart entre ces deux paramètres et la moyenne confirme un étalement des données recueillies vers les très grandes valeurs.

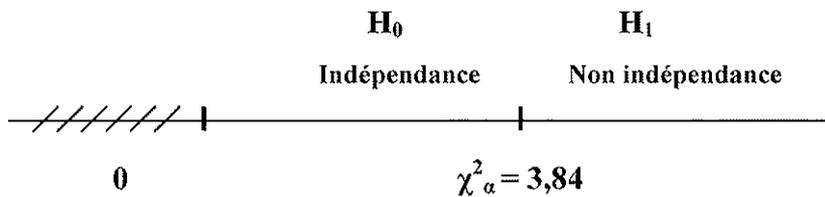
❖ Etude analytique :

L'analyse univariée permet de savoir si un paramètre est lié au décès ou non, mais sans tenir compte des interactions entre les différentes variables. C'est donc le rôle de l'analyse multivariée qui précise si les variables étudiées sont significativement liées au décès lorsqu'elles évoluent ensemble.

	V ₀	V ₁	Total
Vivants	O_{ij}^{19} C_{ij}^{20}	O_{ij} C_{ij}	t _v
Décédés	O_{ij} C_{ij}	O_{ij} C_{ij}	t _D
Total	t ₀	t ₁	T

Figure 26 : Tableau des effectifs croisés utilisé pour le test de χ^2

$$\chi^2_{\text{calculé}} = \sum \frac{(O_{ij} - C_{ij})^2}{C_{ij}}$$



¹⁹ Effectifs observés

²⁰ Effectifs calculés

$\chi^2_{\text{calculé}}$ reste malgré tout inférieur à χ^2_{α} donc on ne peut refuser H_0 et il n'est pas possible de conclure à l'existence d'interactions significatives, au risque 5 %, entre la survenue du décès et la contraction d'une infection nosocomiale au cours de l'hospitalisation.

L'âge des patients n'est décrit dans aucune étude comme étant significativement lié au décès [41,26]. Cependant il est clair que les conditions nécessaires pour étudier le rôle pronostic de ce paramètre sont impossibles à réunir. Pour ce faire il faudrait établir deux populations dont la seule variable les distinguant serait l'âge des sujets. Mais le nombre de patients âgés rencontrés dans ce type d'intoxication est trop limité pour obtenir un résultat statistiquement interprétable (un seul patient a plus de 50 ans dans notre étude).

Une durée de séjour en RM inférieure à deux jours a été révélée comme significativement liée au décès. Pourtant, certains patients ont été libérés rapidement du service car leur état de santé était devenu satisfaisant et ne justifiait plus leur maintien dans une unité de soins intensifs. Ce résultat vient du fait que la majorité des décès sont apparus avant deux jours d'hospitalisation, mais passé ce délai critique, les chances de survie pour les patients sont statistiquement plus grandes car leur état de santé était alors stabilisé.

Nous avons constaté que le dosage des marqueurs biologiques de la lyse musculaire n'était pas réalisé systématiquement, en conséquence nous n'avons pas pu obtenir de données suffisantes pour faire ressortir la rhabdomyolyse en tant que facteur de mauvais pronostic. Le manque de ressources financières a conduit les médecins du CHU à limiter le recours aux dosages biologiques, utilisant ces outils comme le moyen de confirmer un diagnostic établi au préalable et non comme une batterie de tests permettant la recherche de celui-ci. Ceci s'illustre parfaitement par le fait que contrairement à la rhabdomyolyse, l'hypercréatininémie soit reconnue comme significativement liée au décès. En effet il est peu fréquent d'obtenir un taux sanguin de créatinine normal lorsque ce dosage est entrepris. De plus, le facteur « urines noires » n'apparaît pas comme étant lié au décès, suggérant pour certains patients une coloration passive des urines par la PPD (et non une opacification due à la myoglobinurie), pouvant fausser le diagnostic de rhabdomyolyse.

En raison du caractère lésionnel de la PPD, la quantité ingérée devrait être retenue parmi les facteurs de mauvais pronostic de l'intoxication, à l'instar d'une étude cohorte (avec un suivi dans le temps des sujets et donc les investigations nécessaires à l'étude) menée par l'équipe médicale du CHU de Casablanca [41]. Ce critère n'a pas été évalué dans notre étude, qui est

rétrospective, au vue des difficultés rencontrées pour quantifier la dose de PPD absorbée. Tout d'abord, la quantité avalée par les patients avait été transcrite dans les dossiers médicaux en Dirhams et non en grammes (le prix n'est pas le même selon le lieu d'achat). Imaginons tout de même qu'il existe une correspondance, même approximative, entre ces deux unités. Ce n'est pas la quantité ingérée qui devrait être prise en considération, mais la dose de PPD retrouvée dans le sang, car nous avons vu précédemment que la quantité de PPD est très variable d'un échantillon de « roche » à l'autre [18]. De plus, aucune méthode quantitative n'est utilisée à ce jour à l'hôpital pour effectuer des analyses sanguines du taux de PPD.

Un état d'agitation importante a compliqué la mise en condition de certains patients, le faisant ressortir comme facteur de mauvais pronostic. Cette agitation compliquait la tâche de l'équipe soignante, la contraignant à l'utilisation de sédatifs. Par la suite, cette sédation était réalisée systématiquement lors de la prise en charge.

Il est probable que la présence de vomissements spontanés après l'ingestion de la roche soit un paramètre influençant le pronostic de l'intoxication, réduisant la concentration du toxique dans l'estomac. C'est ce qu'a démontré une étude menée en 2002 à la faculté de Médecine de Rabat [26]. Dans notre cas, il n'a pas été retenu comme étant significatif. Cela peut s'expliquer par un manque de précision des données issues de l'anamnèse ou de la notification des dossiers médicaux (seulement 43,6 % des patients ont eu des vomissements). Par ailleurs, les patients ayant ingéré la PPD sous forme de teinture commerciale ont eu une symptomatologie moins évidente avec 37,5 % de vomissements. De plus, certaines particularités du traitement peuvent diminuer la quantité du toxique dans les matrices biologiques sans pour autant sauver la victime, notamment dans les intoxications par des quantités massives ou bien lorsqu'il existe une hypersensibilité individuelle au produit.

De même, les signes de détresse respiratoire (marbrures, lèvres cyanosées) chez un patients admis en Réanimation Médicale signent un retard dans la prise en charge du malade. Dans notre étude ce paramètre ne ressort pas comme étant significativement lié au décès (quoique très proche), mais il n'est pas illusoire de penser que ce facteur aurait une influence non négligeable sur le pronostic vital, comme le démontre l'étude cohorte de Casablanca citée précédemment [41]. Allant de la simple dyspnée à la détresse complète, cette atteinte fait intervenir plusieurs facteurs. Premièrement l'œdème cervico-facial et la macroglossie, qui sont à l'origine d'un syndrome asphyxique. Puis la rhabdomyolyse des muscles respiratoires

notamment le diaphragme, et enfin la méthémoglobinémie aggravant l'hypoxémie déjà existante (le dosage de cette dernière n'a pas été pris en compte dans notre série).

L'analyse univariée indique que l'apparition d'un état de choc justifiant le recours à des substances vaso-actives est un facteur de mauvais pronostic de l'intoxication à la PPD. Quant à l'analyse multivariée, elle ne semble pas faire ressortir cette variable en tant que facteur indépendamment lié au décès avec un risque de 5 %. Mais cette conclusion serait inversée avec un risque de 7 %, ce qui suggère qu'un autre paramètre de l'intoxication serait directement corrélé à l'administration d'amines vasopressives. En effet, l'instabilité hémodynamique apparaît statistiquement lié à l'état de choc ($p < 0,001$), ce qui pourrait expliquer que ce dernier n'était pas indépendamment lié à la mortalité dans notre étude au risque 5 %. Il serait alors intéressant de regrouper ces deux variables en un seul paramètre, intitulé par exemple « anomalies cardiovasculaires », et voir s'il serait lié au décès de façon arbitraire. N'ayant pu accéder aux outils informatiques nécessaires, nous n'avons pu obtenir ce résultat.

L'instabilité hémodynamique et l'agitation des patients sont deux paramètres sur lesquels les équipes soignantes doivent porter leur attention. Une publication de 2006 décrit le profil hémodynamique de trois patients intoxiqués à la PPD et conclue à la nécessité de prendre en compte ces perturbations et l'amélioration apportée par les traitements vasoactifs [30]. Notre travail confirme, à plus grande échelle, l'intérêt de suivre avec précision l'évolution hémodynamique de ces patients. De plus, l'agitation des sujets n'a jusqu'à présent pas été mise en évidence par les précédentes études, alors que ce paramètre semble être déterminant dans l'établissement du pronostic de cette intoxication (le risque de décès est multiplié par 8).

Les autorités de Santé ont été amenées à prendre le maximum de précautions face à la gravité des intoxications à la PPD. Ainsi, chaque patient ayant ingéré ce produit sous n'importe quelle présentation était systématiquement aiguillé vers le service de Réanimation Médicale (ce qui est le cas pour ceux inclus dans notre étude). La surveillance médicale des patients suspectés d'être intoxiqués à la PPD avait alors permis d'anticiper une apparition tardive des symptômes. La forte augmentation des cas d'intoxication à la PPD avait justifié cette prise en charge systématique. Toutefois l'étude du groupe de patients ayant ingéré une solution commerciale de teinture capillaire montre que la survenue des signes cliniques de l'intoxication est moins régulière que lorsqu'il s'agit de l'ingestion de la « roche », voire totalement absente dans certains cas. L'analyse en 2004 de cette solution commerciale a

révélé que la quantité de PPD était suffisamment faible pour ne pas dépasser le seuil de toxicité après ingestion (le sachet de 10g contient 3g de PPD) [28]. L'établissement du diagnostic d'intoxication à la PPD chez ces patients était alors précipité, pouvant expliquer que certains paramètres cliniques ne sont pas apparus comme étant significatifs dans notre étude. Le rôle de l'anamnèse est ici essentiel pour l'aiguillage des patients dans le parcours hospitalier.

III.2.3. Conclusion

La comparaison de notre étude avec des travaux similaires permet de confirmer la valeur pronostique de plusieurs paramètres de l'intoxication systémique à la PPD, tels que l'œdème cervico-facial, la macroglossie, l'hypercréatininémie, l'installation d'une myocardite toxique ou la survenue d'un état de choc. D'autres, que la littérature décrit comme influençant ce pronostic, n'ont pu être retenus (vomissements spontanés après ingestion du produit, signes de détresse respiratoire), en raison d'un manque de données dans les dossiers médicaux. En revanche, ce travail met l'accent sur certains facteurs pronostiques clés de l'intoxication qui n'ont jusqu'alors pas été suffisamment mis en évidence. C'est ainsi que l'instabilité hémodynamique pour lequel l'installation d'une voie veineuse centrale est nécessaire, de même que l'agitation des patients impliquant des complications de la ventilation et justifiant une sédation, apparaissent comme étant des paramètres pronostics à prendre en considération dans l'intoxication à la PPD.

III. Conclusion

En Occident où l'intoxication à la PPD est peu observée, la connaissance des caractéristiques cliniques de ce phénomène doit être prise en considération compte tenu de la croissance des flux migratoires. Au Maroc, la forte prévalence des intoxications à la PPD a motivé une prise de conscience de la part des professionnels de Santé, les incitant à une connaissance parfaite de ce produit afin de juguler l'augmentation constante du nombre d'intoxications. C'est grâce à la réalisation de campagnes de sensibilisation auprès du public que le nombre de cas d'intoxication a diminué. Le nombre de décès, quant à lui, a pu être réduit en raison d'une meilleure connaissance de l'intoxication par le corps médical, notamment par la standardisation d'une conduite à tenir mise en place au niveau des structures sanitaires permettant une amélioration de la prise en charge des patients. Par ailleurs, des propositions de modifications de la réglementation du commerce de la PPD ont été présentées :

- transfert du produit du tableau C au tableau A des produits à risques (nécessité d'une déclaration d'utilisation, dispositions sécuritaires, ...);
- interdiction de la vente au détail de toutes ses formes commerciales, notamment les teintures capillaires ;
- renforcement des inspections sur les marchés et mise en place d'une procédure de contrôle d'importation.

Cependant certaines modalités pratiques sont à prévoir, concernant le devenir du produit qui existe actuellement sur le marché, ou bien la sensibilisation des vendeurs de « Takaout roumia ».

L'examen rétrospectif de 101 cas d'intoxication met en évidence le caractère grave de l'intoxication systémique à la PPD. D'une part, notre étude contribue à confirmer les effets de ce produit sur l'organisme : syndrome asphyxique, musculaire et rénal. D'autre part elle concourt à préciser la valeur pronostique de nouveaux paramètres cliniques tels que l'instabilité hémodynamique et l'agitation des patients, qui jusqu'à présent n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique. Toutefois les acquis concernant le tableau clinique de l'intoxication à la PPD contrastent avec une méconnaissance pharmacologique. En effet, plusieurs aspects du métabolisme de la PPD restent encore flous aujourd'hui, particulièrement le devenir dans l'organisme des produits d'oxydation de la PPD et de ses dérivés O-glucuroconjugués. Pourtant, la compréhension de ce processus pourrait permettre

l'élaboration d'un traitement spécifique de cette intoxication. Mais il est demandé aux traitements antidotiques, non seulement une preuve de leur efficacité, mais également des garanties d'innocuité. De plus il existe très peu d'études sur la relation entre la concentration sanguine de PPD et la gravité de l'intoxication. La mise en place de telles investigations au Maroc paraît délicate en raison du nombre limité de laboratoires ayant un équipement suffisant pour réaliser de telles analyses en série. La PPD étant un toxique lésionnel, la connaissance d'une relation effet / dose pourrait être un atout essentiel dans la prise en charge de cette intoxication.

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation de l'intoxication

❖ Patient :

- Référence du dossier (n° d'ordre / année) :
- Nom :
- Prénom :
- Sexe : H F
- Age :
- Poids :
- Grossesse :
- Durée :
- Profession :
- Ville :
- Date d'admission :
- Date de sortie :
- Durée de séjour :

❖ Circonstances de l'intoxication :

- Volontaire Accidentelle Autres
Précisions :
- Isolée Collective (..... personnes)
- Autres produits :
- Voie d'administration :
- Quantité supposée administrée :
- Délai d'admission :
- Lieu de l'administration :

❖ **Diagnostic :**

- Anamnèse Clinique Analyse toxicologique

Nature des prélèvements :

❖ **Symptômes :**

- Œdème cervico-facial : Oui Non
- Macroglossie : Oui Non
- Tension membres : Oui Non
- Urines noires : Oui Non
- Choc : Oui Non
- Type : Hypovolémique Cardiogénique
- Délai du choc :
- Vomissements : Oui Non

❖ **Bilan biologique :**

- CPK :

1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^è jour

Autres :

- Urée :

1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^è jour

Autres :

- Créatinine :

1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^è jour

Autres :

- K^+ :

1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^è jour

Autres :

❖ **Prise en charge thérapeutique :**

- Intubation : Oui Non
- Type : Orale Nasale Trachéotomie
- Circonstances : Urgente Programmée
- NaCl 9 % :
- HCO_3^- 4% :
- Réhydratation par 24h : L.24h⁻¹
- Corticothérapie :
- Vitamine C :
- Bleu de méthylène :
- Lavage gastrique : A l'admission Ultérieurement
- Diurétiques : A l'admission Ultérieurement
- Type :
- Drogues vasopressives : Oui Non
- Type :

❖ **Complications :**

- Difficultés d'intubation : Oui Non
 - Asphyxie : Oui Non
 - O.A.P. : Oui Non
 - Infections nosocomiales :
 - Type :
 - Germe :
 - Décès : Oui Non
- Délai après l'admission :

❖ **Examens complémentaires :**

- Troponine C :

1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^è jour

Autres :

- CKMb :

1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^è jour

Autres :

- L.D.H. :

1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour	7 ^è jour

Autres :

- Autres enzymes :
- E.C.G. :
- Echographie cardiaque :

Annexe 2 : Etiquetage de la PPD industrielle en France



T - Toxique

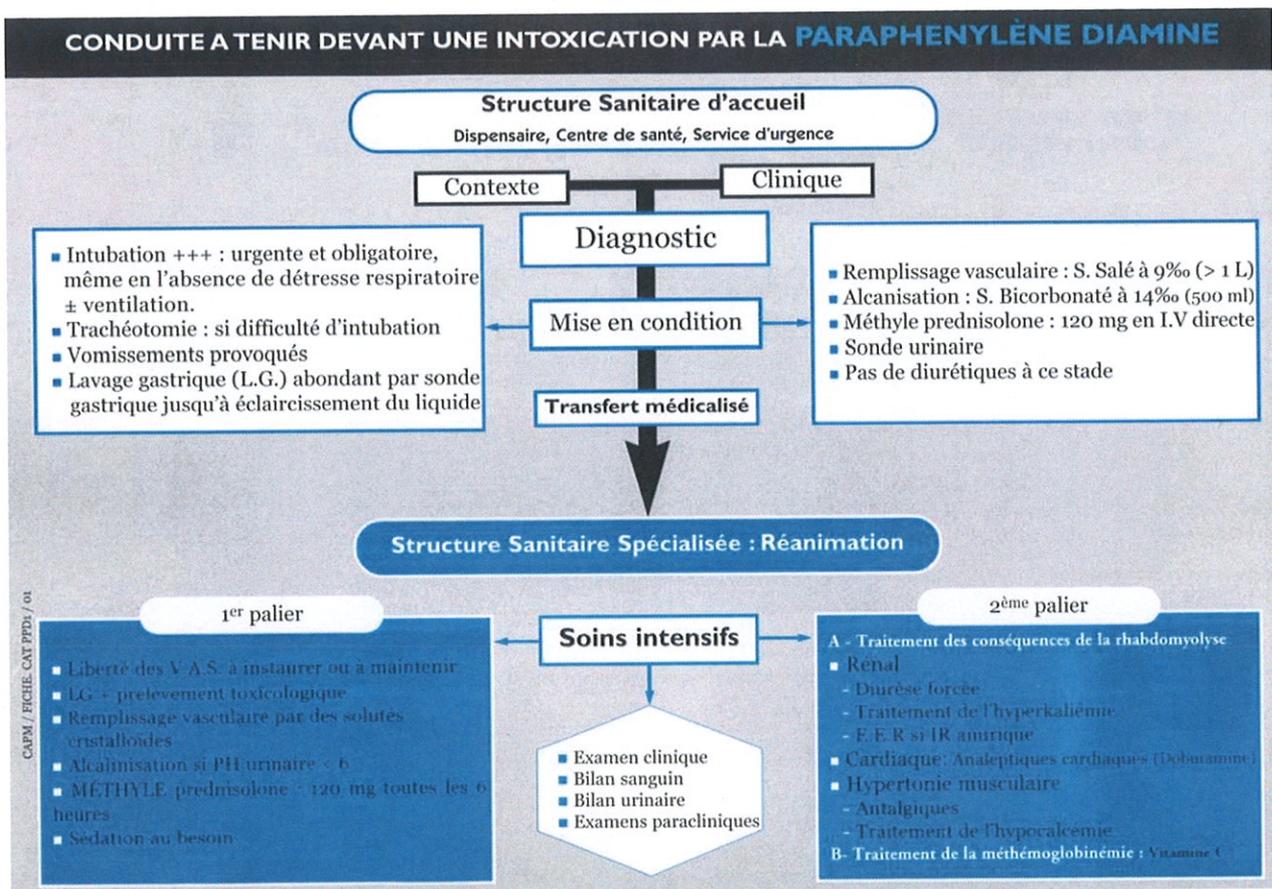


N - Dangereux pour
l'environnement

p-PHÉNYLÈNEDIAMINE

- R 23/24/25 – Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 36 – Irritant pour les yeux.
- R 43 – Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.
- R 50/53 – Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- S 28 – Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.
- S 36/37 – Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.
- S 45 – En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).
- S 60 – Éliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux.
- S 61 – Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.
- 203-404-7 – Etiquetage CE.

Annexe 3 : Protocole de prise en charge de l'intoxication à la PPD,
publié en 2001 par le Centre Antipoison du Maroc avec la
collaboration de l'Organisation Mondiale de la Santé



Bibliographie

1. Ababou K.
Myocardite compliquant l'intoxication à la paraphénylènediamine à propos d'un cas.
Thèse de doctorat de Médecine, Rabat, 1 998, n°272
2. Ababou A., Ababou K., Mosadik A., Lazreq C, Sbihi A.
Rhabdomyolyse du myocarde après intoxication par la paraphénylènediamine.
Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2000 ; 19 : 105-7
3. Abidi K., Himdi B., Cherradi N., Lamalmi N., Alhamany Z., Zeggwaggh A.-A.,
Abouqal R.
Myocardial lysis in a fetus induced by maternal paraphenylenediamine poisoning
following an intentional ingestion to induce abortion.
Human and Experimental Toxicology. 2008 ; 27 : 435-438
4. Achchoubi M., Muckensturm B., Kacimi H.
Analyse du tanin de la galle de Tamarix articulata pr couplage chromatographie en
phase gazeuse / spectrométrie de masse
Al Biruniya, Revue Marocaine Pharmaceutique 1996 ; 12 : 57-65
5. Arditti J. et coll.
Takaout, teinture capillaire naturelle ?
Bulletin de Médecine légale. 1980 : 153-155
6. Ashar A.
Acute angioedema in paraphenylene diamine poisoning.
Journal of the Pakistan Medical Association. March 2003 ; 53 (3) : 120-122
7. Ashraf W., Dawling S., Farrow L.J.
Systemic paraphénylène diamine poisoning : a case report and review.
Human and Experimental Toxicology ; 13 : 167-170
8. Averbukh Z., Modai D., Leonov Y.
Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by paraphenylene diamine.
Human and Experimental Toxicology ; 8 : 345-348

9. Bailey J.
Response to the "Huang et al." publication.
Cosmetic, Toiletry and Fragrance association. June 2007, Washington, D.C., United States.
10. Baud F.J., Galliot M., Cantineau J.P., Muszinski J., Bolo A., Benahmed T., Bismuth C.
Rhabdomyolyse au cours d'une intoxication aiguë par la paraphénylène diamine.
Journal de Toxicologie Medicale. 1984 ; 4 : 279-283
11. Bavoux C., Bonnard N., Jargot D., Lafon D.
Fiche toxicologique Paraphénylènediamine.
Services techniques et médicaux de l'Institut National de Recherche et de Sécurité.
2006
12. Bellakhdar J.
La Pharmacopée marocaine traditionnelle.
Ibis Presse. 1998, p. 614
13. Belmouden B.
Intoxication aiguë systémique par la paraphénylène diamine.
Thèse de doctorat en Médecine, Rabat, 1985, n°555
14. Bismuth C.
Toxicologie clinique. 5^{ème} Edition, Flammarion Médecine Sciences, p. 928
15. Bonnard M. et coll.
Fiche toxicologique Paraphénylènediamine.
Services techniques et médicaux de l'Institut National de Recherche et de Sécurité.
2008
16. Boujemâa Y.
Les intoxications suicidaires au « Takaout ».
Thèse de doctorat en Médecine, Rabat, 2003, n°323

17. Bourquia A., Jabrane A.J., Ramdani B., Zaid D.
Toxicité systémique de la paraphénylènediamine.
La Presse Médicale. 15 Octobre 1988, 17, n°35
18. Bousliman Y., Gay-Montchamp J.-P., Cherrah Y., Ollagnier M., Zeggwagh A.-A.
Analyse de la teneur en paraphénylènediamine de « Takaout ».
Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2006 ; 25 : 902-910
19. Brancaccio R.R., Brown L.H., Chang Y.T., Fogelman J.P., Mafong E.A., Cohen D.E.
Identification and quantification of paraphenylene diamine in a temporary black henna tattoo.
Am Journal of Contact Dermatitis. March 2002 ; 13 (1) : 15-18
20. Charra B., Hares N., Hachimi A., Ezzouinz H., Benslama A., Moutaouakil S.
Profil hémodynamiques des intoxiqués à la paraphénylène diamine
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2006 ; 25 : 1165-1172
21. Chopra R.N., Nayar S.L., Chopra I.C.
Glossary of Indian medicinal plants. 1956, Ed. Council of Scientific and Industrial Research, New-Delhi, India
22. Chugh K.S., Malik G.H., Singhal P.C.
Acute renal failure following paraphenylene diamine poisoning : report of two cases.
Journal of Medecine. 1982 ; 13 : 131-137
23. Chung K.T., Chris A., Edward S., Sing L.Y.
Mutagenicity and toxicity studies of paraphénylène diamine and its derivatives.
Toxicology Letters. 1st November 1995 ; 81 (1), 23-32
24. Comité Scientifique des Produits Cosmétiques et Non Alimentaire
Opinion of the scientific comity on cosmetics products and non-food products intended for customers concerning paraphénylènediamine.
19th plenary meeting of 27th February 2002

25. Dumousseau. Algérie plantes du désert. Janvier 2009
<http://nezumi.dumousseau.free.fr/alg/veget.htm>
26. Eddarkaoui J.
Aspects toxico-analytiques, cliniques et médico-légaux de l'intoxication aiguë mortelle par la PPD.
Thèse de doctorat en Pharmacie, Rabat, 2004, n°16
27. El Ansary E.H., Ahmed M.E.K., Clague H.W.
Systemic toxicity of paraphenylene diamine.
The Lancet. 1983 ; 15 : 615-23
28. Filali A., Assad R., Soulaymani R. diamine
Moyens d'analyse actuels de la paraphénylènediamine.
Journée prévention PPD. 18 Juin 2004, Centre anti-poison du Maroc
29. Goldberg B.J., Merman F.F., Hirata R.N.
Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of paraphenylene diamine mixtures in children in Kartoum.
Annals of tropics Pediatrics ; 12 : 3-6
30. Hachimi A., Charra B., Benslama A., Moutaouakkil S.
Troponine I cardiaque et intoxication à la paraphénylènediamine.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2007 ; 26 : 711-718
31. Décret n° 51-190 du 16 février 1951
Journal Officiel du 18 février 1951
Code de la Santé Publique
32. Arrêté du 27 juin 2000
Journal Officiel du 25 juillet 2000
Code de la Santé Publique

33. Jroundi T.
Intoxications à la paraphénylènediamine, région d'Agadir.
Thèse de doctorat en Médecine, Rabat, 1992, n°26
34. Kawakubo Y., Merk H., Al Masaoudi T., Sieben S., Blömeke B.
N-acetylation of paraphenylenediamine in Human Skin and Keratinocytes.
Department of Dermatology, University Hospital Rheinische Westfälische Technische
Hochschule Aachen, Germany.
35. Kawakubo Y., Manabe S., Yamazoe Y., Nishikawa T., Kato R.
Properties of cutaneous acetyltransferase catalyzing N acetylation of carcinogenic
arylamines and N-hydroxylamine.
Department of Dermatology, School of Medecine, Keio University, Tokyo, Japan.
36. Kerkeb O., Zeggwagh A.-A., Abouqal R., Madani R., Zekraoui A.
Myocardite toxique secondaire à l' intoxication aiguë par la paraphénylènediamine.
Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation .1998 ; 17 : 1059
37. Lahbabi M.S., Nejari M., Benomar S.
Intoxication accidentelle d'un nourrisson à la paraphénylènediamine.
Archives Pédiatriques. Elsevier, Paris. 1998 ; 5 : 1168-72
38. Lawreys
Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.
4^{ème} Edition, Masson.
39. MathieuJ, Maneville R.
Les accoucheuses musulmanes traditionnelles de Casablanca.
Publication de l'Institut des Hautes Etudes marocaines. Imprimerie Administrative
centrale. 1952, Rabat. T 53 Paris.
40. Moutaoukil S., El Mouknia M., Benslama A., Chara M., Menbhi L., Ramdani B.,
Benghalem M.
Intoxication à la paraphénylènediamine "Takaout"
Les cahiers du médecin, Tome II, n°22, Juillet / Août 1999 : 10-13

41. Moutaouakkil S., Charra B., Hachimi A., Ezzouine H., Guedari H., Nejmi et al.
Rhabdomyolyse et intoxication à la paraphénylènediamine.
Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2000 ; 25 : 708-13
42. Narita M., Murakani K., kauffmann J.-M.
Determination of hair dye precursors in hair coloring products by liquid chromatography with electrochemical detection
Analytica Chimica Acta. 2007 ; 588 : 316-320
43. Nott H.W.
Systemic poisoning by hair dye.
British Medical Journal. 1924 ; 1 : 421-422
44. O'Brien P.J.
Multiple mechanisms of metabolic activation of aromatic amine carcinogens.
Academic Press. 1984, New-York, , vol. VI, p.289-322
45. Ouzzif Z., Belkhi H., Ouammi L., Siah S., Derouiche M., Dimou M., Athmani
Intoxication aiguë à la paraphénylènediamine (Takaout roumia)
46. Razik H., Benyaich H., Saif Z., Nani S., Louahlia S.
Intoxication à la paraphénylènediamine : aspects médico-légaux et toxicologiques
Journal de Médecine Légale Droit Médical. 002 ; 45 (1) : 31-35
47. Rehani M.M. et al.
Distribution kinetics of 3H-labeled paraphenylene diamine, a hair dye.
Indian Journal of Medical Research 1981 ; 74 : 129-134
48. Rhfir H.
Facteurs pronostics dans l'intoxication par la paraphénylènediamine.
Thèse de doctorat en Médecine, Rabat, 2002, n°336

49. Ruth M., Jutta M, Brunhilde B.
Impact of PPD on cyclo-oxygenases expression and prostaglandin formation in human immortalized keratinocytes.
Toxicology. 2008 ; 2-3 : 167-175
50. Saito K., Murai T., Yabe K., Hara M., Watanabe H., Hurukawa T.
Rhabdomyolyse due to paraphenylene diamine. Report of an autopsy case.
Nippon Hoigaku Zasshi. 1990 ; 44 : 469-74
51. Sidi E.
Les accidents cutanés des teintures capillaires.
Editions Médicales Flammarion. 1945
52. Squali J., Drissi R., Maazouzi K.A.
Systemic toxicity of paraphenylene diamine : about 13 cases.
Cahiers d' Anesthésiologie. 1991 ; 3 : 559-60
53. Pr. Soulaymani R.
Problématique de la paraphénylènediamine.
Société marocaine de toxicologie clinique et analytique.
Journée nationale sur le thème de la PPD. Rabat, 18 Juin 2004
54. Stambouli A., Belliman M.A., El Karni N., Bouayoun T., El Bouri A.
Optimization of an analytical method for detecting paraphenylene diamine by GC / MS - iontrap in biological liquids.
Forensic Science International. Décembre 2004 ; 146 : p.87-92
55. Shuqing D., Lagzhu C.
Simultaneous determination of paraphenylene diamine isomers and dihydroxy benzene isomers by capillary zone electrophoresis coupled with amperometric detection.
Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2008 ; 391 : 653-659

56. Université Victor Ségalen, UFR Sciences Pharmaceutiques, Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée.
Intoxication systémique par la paraphénylènediamine : cas du Maroc.
Diplôme d'université en Toxicologie et Hygiène industrielle
57. Villa A.-F., Conso F.
Toxicologie, Pathologie professionnelle, Amines aromatiques.
Encyclopédie médico-chirurgicale. Octobre / Novembre / Décembre 2004
58. Yagi H., El Hindi A.M.
Acute poisoning from hair dye.
East African Medical Journal. 1991 ; 68-404.
59. Yagi H.I., El Hindi A.M., Diab A., Elshikh A.A.
Paraphenylene diamine induced optic atrophy following hair dye poisoning.
Human and Experimental Toxicology. 1996 ; 15 : 617-618
60. Younous S., Semkaoui M.-A., Aboulhassan T., El Adib A.-R.
Intoxication à la paraphénylènediamine et grossesse.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2006 ; 25 : 902-910
61. Younous S., Semkaoui M.-A., Aboulhassan T., El Adib A.-R.
La paraphénylènediamine traverse-t-elle le placenta ?
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2007 ; 26 : 464-469
62. Zeggwagh A.-A., Abouqal R., Madani N., Zekraoui A.
Myocardite toxique due à la paraphénylènediamine.
Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 1996 ; 5 : 699-703.
63. Zeggwagh A.-A., Abouqal R., Abidi K., Madani N., Zekraoui A., Kerkeb O.
Thrombus ventriculaire gauche et myocardite toxique induite pas la paraphénylènediamine.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2003 ; 22 : 639-641

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé en Anglais

Paraphenylene diamine is an aromatic amine derived from aniline used as a colorant in several industries (rubber, furs, photography, tannery, hair dressing, etc.). In Morocco, it is used in a cosmetic purpose to dye hair, and mixed with henna to colour palms of hands and soles of feet. It is known as “Takaout roumia” and available over the counter at the herbalist’s as a mineral element which earned it the name of “rock”.

Absorbed by oral route, it has a high systemic toxicity even with a low quantity and leads people use it for suicidal intent. First it is revealed by swollen face, swollen tongue causing a fatal asphyxic syndrome without medical care. Its muscular toxicity induced a discharge of myoglobin followed by an acute renal failure. Furthermore, it has been noted in 1996 for the first time that PPD causes the destruction of myocardial cells, but the mechanism is still under study.

This work aims to become clear epidemiological, clinical, evolutionary features, and to determine prognostic and predictive factors of PPD intoxication. It is a retrospective study, based on 101 cases treated at the CHU of Rabat for systemic PPD intoxication from January 1st of 2000 to December 31st of 2007. Patients were included once the diagnostic of intoxication was established, on questioning elements, clinical signs and toxicological analysis. Data collection was performed from medical files. Then, we determined two groups : patients who survived and dead ones. They were compared according to parameters mentioned above. In the case of univariate analysis, the variables were confronted with χ^2 test and each one which was under 0,05 was considered as significant. Multivariate analysis was conducted according to a multiple logistic regression. Statistics were performed using SPSS 10.0.

RESUME :

La paraphénylènediamine (PPD) est une amine aromatique dérivée de l'aniline utilisée comme colorant en milieu industriel (caoutchouc, fourrures, photographie, tannerie, coiffure, etc.) [1]. Au Maroc elle trouve son application dans un but cosmétique pour la coloration des cheveux, et mélangée au henné pour teindre les mains et les pieds. Elle est connue sous le nom de « Takaout roumia » et est disponible en vente libre chez les herboristes sous forme d'un produit d'aspect minéral qui lui a valu le nom de « roche ».

Absorbée par voie orale, elle a une toxicité systémique considérable même à très faible dose et a conduit les gens à l'utiliser essentiellement dans un but d'autolyse. Cela se manifeste d'abord par un œdème cervico-facial et une macroglossie amenant un syndrome asphyxique rapidement fatal en l'absence de prise en charge médicale. Sa toxicité musculaire entraîne une libération massive de myoglobine, ce qui a pour conséquence une atteinte rénale qui se traduit par une insuffisance rénale aiguë avec nécrose et obstruction tubulaire [6]. De plus il a été démontré pour la première fois en 1996 une myocardite toxique à la PPD, mais le mécanisme de cette atteinte reste à l'étude [7,8].

Ce travail a pour but d'éclairer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, évolutives ainsi que les facteurs prédictifs et pronostics de l'intoxication à la paraphénylènediamine. Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur 101 patients pris en charge au service de réanimation médicale du CHU Avicenne de Rabat suite à une intoxication systémique à la paraphénylènediamine, au cours de la période du 1^{er} Janvier 2000 au 31 Décembre 2007. Les sujets étaient inclus dans l'étude après que le diagnostic d'intoxication à la PPD ait été établi sur les paramètres anamnestiques du patient ou de sa famille, la présence de signes cliniques pathognomoniques et les analyses toxicologiques. Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux du service de réanimation médicale. L'analyse descriptive a porté sur les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'intoxication. Par la suite nous avons déterminé deux groupes d'étude : les patients dont l'évolution est favorable et les patients décédés au cours de l'hospitalisation. Ils ont été comparés selon les différents paramètres précités. En analyse univariée, les variables qualitatives ont été confrontées à l'aide du test de χ^2 et toutes les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives. L'analyse multivariée a été conduite selon un modèle de régression logistique multiple. Les statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 10.0.

TITRE :

Paraphenylene diamine poisoning by ingestion : epidemiological study about 101 cases in the medical intensive car unit of Rabat Hospital (from 2000 to 2007).

MOTS – CLES : Etude épidémiologique, facteurs pronostics, intoxication par ingestion, myocardite toxique, œdème cervico-facial, paraphénylènediamine, rhabdomyolyse.

DISCIPLINE : Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

BON A IMPRIMER N° 3306

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La paraphénylènediamine (PPD) est une amine aromatique dérivée de l'aniline utilisée comme colorant en milieu industriel (caoutchouc, fourrures, photographie, tannerie, coiffure, etc.) [1]. Au Maroc elle trouve son application dans un but cosmétique pour la coloration des cheveux, et mélangée au henné pour teindre les mains et les pieds. Elle est connue sous le nom de « Takaout roumia » et est disponible en vente libre chez les herboristes sous forme d'un produit d'aspect minéral qui lui a valu le nom de « roche ».

Absorbée par voie orale, elle a une toxicité systémique considérable même à très faible dose et a conduit les gens à l'utiliser essentiellement dans un but d'autolyse. Cela se manifeste d'abord par un œdème cervico-facial et une macroglossie amenant un syndrome asphyxique rapidement fatal en l'absence de prise en charge médicale. Sa toxicité musculaire entraîne une libération massive de myoglobine, ce qui a pour conséquence une atteinte rénale qui se traduit par une insuffisance rénale aiguë avec nécrose et obstruction tubulaire [6]. De plus il a été démontré pour la première fois en 1996 une myocardite toxique à la PPD, mais le mécanisme de cette atteinte reste à l'étude [7,8].

Ce travail a pour but d'éclairer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, évolutives ainsi que les facteurs prédictifs et pronostics de l'intoxication à la paraphénylènediamine. Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur 101 patients pris en charge au service de réanimation médicale du CHU Avicenne de Rabat suite à une intoxication systémique à la paraphénylènediamine, au cours de la période du 1^{er} Janvier 2000 au 31 Décembre 2007. Les sujets étaient inclus dans l'étude après que le diagnostic d'intoxication à la PPD ait été établi sur les paramètres anamnestiques du patient ou de sa famille, la présence de signes cliniques pathognomoniques et les analyses toxicologiques. Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux du service de réanimation médicale. L'analyse descriptive a porté sur les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'intoxication. Par la suite nous avons déterminé deux groupes d'étude : les patients dont l'évolution est favorable et les patients décédés au cours de l'hospitalisation. Ils ont été comparés selon les différents paramètres précités. En analyse univariée, les variables qualitatives ont été confrontées à l'aide du test de χ^2 et toutes les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives. L'analyse multivariée a été conduite selon un modèle de régression logistique multiple. Les statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 10.0.

TITRE :

Paraphenylene diamine poisoning by ingestion : epidemiological study about 101 cases in the medical intensive car unit of Rabat Hospital (from 2000 to 2007).

MOTS – CLES : Etude épidémiologique, facteurs pronostics, intoxication par ingestion, myocardite toxique, œdème cervico-facial, paraphénylènediamine, rhabdomyolyse.

DISCIPLINE : Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE