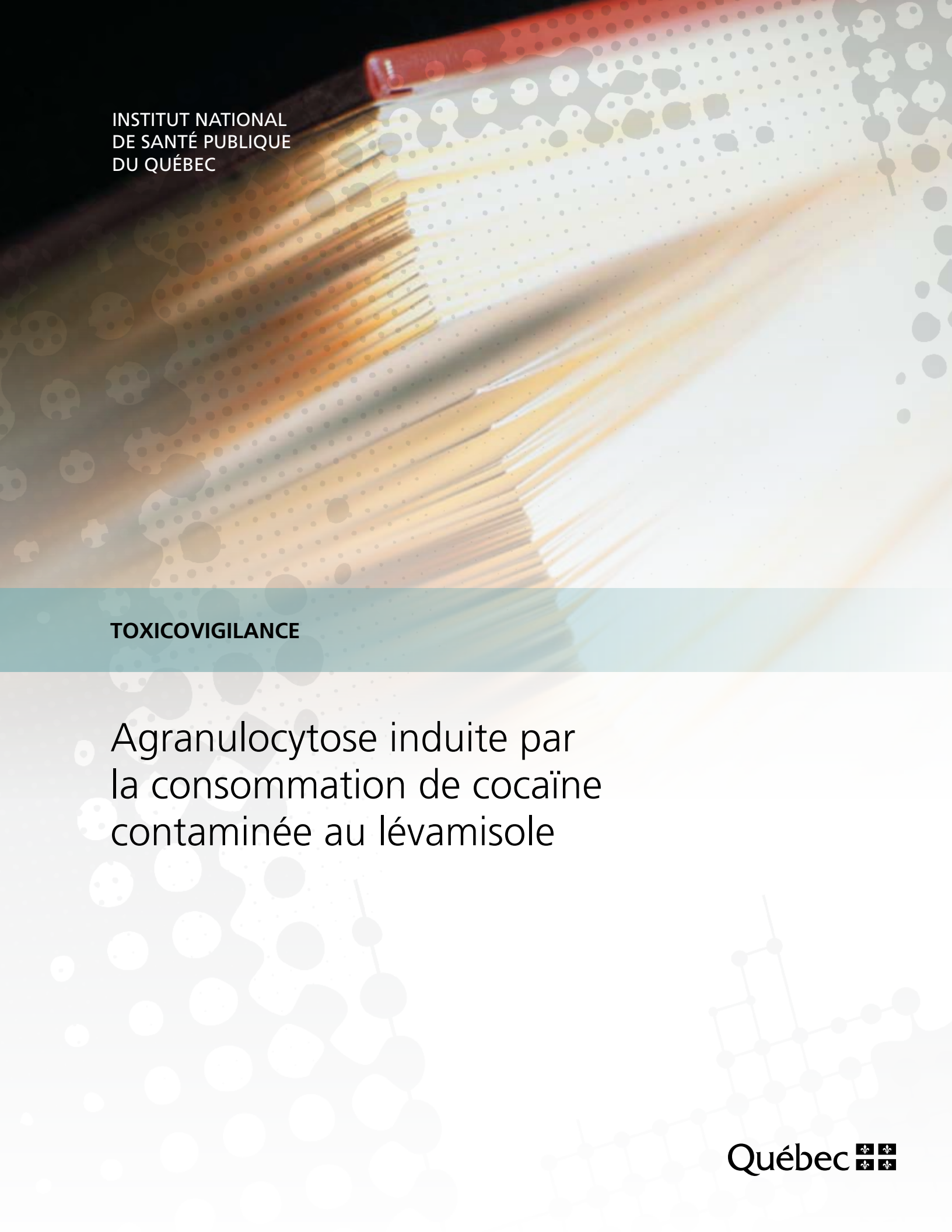




INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

TOXICOVIGILANCE

Agranulocytose induite par la consommation de cocaïne contaminée au lévamisole

AUTEUR

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., pharmacien
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

RÉVISION SCIENTIFIQUE

Lyse Lefebvre, B. Pharm., experte, pharmacienne
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec
René Blais, M.D., FRCPC, ABMT, médecin, directeur médical
Centre antipoison du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Michel Lefebvre, M. Sc., biochimiste clinique
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2010
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-58650-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2010)

Introduction

En novembre 2009, la Substance Abuse and Mental Health Services Administration des États-Unis a publié une alerte concernant les risques pouvant mettre la vie en danger à la suite de la consommation de cocaïne contaminée ou adultérée avec du lévamisole⁽¹⁾.

Bien que la présence de lévamisole dans la cocaïne semble être connue depuis 2002, son pourcentage est en augmentation. En effet, 70 % de la cocaïne illicite saisie et analysée par les autorités américaines en juillet 2009 contenait du lévamisole⁽¹⁾.

Au Canada, la présence de lévamisole dans la cocaïne et des cas d'agranulocytose ont également été rapportés⁽²⁻⁸⁾.

Ce communiqué de toxicovigilance a pour but d'informer principalement les médecins et les pharmaciens pratiquant dans un service d'urgence au Québec, ainsi que tous les autres professionnels de la santé (infectiologues, hématologues, internistes, toxicologues) pouvant être impliqués dans la prise en charge de ces cas à la suite d'une hospitalisation.

Cocaïne

Comme la plupart des drogues illicites, la cocaïne peut être diluée, contaminée ou adultérée, et ce, de la culture de la feuille à la vente du produit final dans la rue. Les analyses toxicologiques révèlent une pureté de la drogue de rue qui va de 14 à 75 % de cocaïne pure, avec une moyenne de 40 %⁽⁹⁾. La possibilité d'effets indésirables induits par les substances retrouvées dans la cocaïne est donc très élevée.

Afin de simplifier le texte de ce document, le terme « contaminant » sera utilisé pour représenter toute autre substance (impureté) retrouvée dans la cocaïne. Les principaux contaminants de la cocaïne sont les anesthésiques locaux, les sucres, les stimulants, et diverses substances pharmacologiquement actives ou non (tableau 1).

Tableau 1 Principaux contaminants de la cocaïne

Contaminant	Commentaires
Acétaminophène	Analgésique et antipyrétique • Dommages hépatiques à forte dose
Atropine (<i>rare</i>)	Antimuscarinique (anticholinergique) • SNC : amnésie, désorientation, hallucinations visuelles, agitation, ataxie, psychose, coma • Périphérique : tachycardie, mydriase, rétention urinaire, difficultés d'élocution et de déglutition
Caféine	Stimulant mineur du système nerveux central • Utilisation chronique associée à des symptômes de sevrage, incluant céphalée, irritabilité
Diltiazem	Bloqueur du canal calcique • Hypotension, bradycardie, œdème, étourdissements, nausées, vomissements, diarrhée, constipation
Fécule de maïs (<i>rare</i>)	Pharmacologiquement inerte, glucose polymérique Adultérant bas de gamme, facilement détectable, danger en cas d'injection
Hydroxyzine	Antihistaminique • Somnolence, étourdissements, sécheresse des muqueuses
Lactose	Sucre L'une des substances les plus couramment utilisées au cours du dernier siècle pour diluer la cocaïne. • Inhalation : irritation locale • Ingestion : diarrhée
Lévamisole	Vermifuge et immunomodulateur • Prise aiguë : nausées, diarrhée, étourdissements • Prise chronique : douleurs musculaires, céphalées, fièvre, insomnie, étourdissements, convulsions • <u>Neutropénie</u>
Lidocaïne, procaïne, benzocaïne, tétracaïne	Anesthésiques locaux • SNC : nausées, vomissements, étourdissements, tremblements, convulsions • Cardiovasculaire : dépression myocardique, hypotension, bradycardie, arythmies
Mannitol (mannite)	Sucre et diurétique Principalement utilisé pour améliorer et adoucir le goût de la cocaïne • Inhalation : irritation locale, sinusite (prise chronique) • Ingestion : diarrhée
Méthyléphédrine	Stimulant du système nerveux central • Hypertension, arythmies, convulsions, hyperthermie
Phénacétine	Analgésique • Utilisation chronique associée à une néphrotoxicité avec incontinence urinaire et douleurs lombaires
Quinine	Antipaludéen et anesthésique local • Nausées, vomissements, diarrhée, troubles auditifs, photosensibilité • Danger si surdosage ou injection : confusion, arythmies, hypotension, convulsions, arrêt cardiorespiratoire
Talc (Silicate de magnésium)	Pharmacologiquement inerte, minéral inorganique, peut causer certains effets toxiques : • Aspiration : toux, dyspnée, tachypnée, vomissements, cyanose, œdème pulmonaire • Injection : micro-embolies, fièvre, toux non productive, hypertension artérielle pulmonaire angiothrombotique, cœur pulmonaire

Traduction et adaptation des références⁽⁹⁻¹¹⁾.

D'autres contaminants ont également été rapportés dans la littérature : acide borique, acide ascorbique, calcium, bicarbonate de sodium, clenbutérol, inositol, méthacqualone, pémoline, phénylpropanolamine, potassium, thallium, strychnine, sulfate de magnésium.

Lévamisole

Le lévamisole (Ergamisol®) a été synthétisé à l'origine comme un antihelminthique (vermifuge), mais semblerait également « restaurer » la fonction immunitaire déprimée des cellules B, des cellules T, des monocytes et des macrophages. Sa seule indication clinique approuvée

chez l'humain est comme traitement adjuvant avec le 5-fluorouracile (5-FU) après résection chirurgicale chez les patients ayant un cancer du côlon de stade Dukes C⁽¹²⁾. Un résumé des paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques du lévamisole est présenté au tableau 2.

Tableau 2 Paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques du lévamisole

Paramètre	Commentaires
Poids moléculaire	204,8 g/mol
Caractéristiques physiques	Poudre cristalline pratiquement inodore, blanc à blanc cassé
Caractéristiques chimiques	Imidazothiazole, levo-isomère du tétamisole
Absorption	- Biodisponibilité : - Rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal - Taux d'absorption deux fois plus rapide chez la femme que chez l'homme
Métabolisation	- Métabolisme : - Principalement hépatique - Métabolisé par parahydroxylation - Métabolites : - OMPI (actif et un métabolite phénylimidazolidine) - Contient un groupe sulfhydryle très réactif plus puissant que le lévamisole, qui pourrait indiquer que le lévamisole est une prodrogue - Conjugués glucuronés - Parahydroxylévamisole
Élimination	- Principalement rénale : - Excrétion rénale 3 %. Excrété inchangé et sous forme de métabolites. Élimination complète en 48 heures après une prise orale - Quantité de lévamisole excrété inchangé dans l'urine est inversement corrélée au pH urinaire - Fèces : 5 % - Demi-vie d'élimination : - Lévamisole : 2,5-6,5 heures (moyenne 5,6 heures) - Parahydroxylévamisole : 16 heures

Traduction et adaptation de la référence⁽¹³⁾.

Raymon et collab. se sont questionnés sur le rôle pharmacologique du lévamisole dans les préparations de cocaïne. Selon eux et certaines études pharmacologiques antérieures, l'augmentation de l'activité sympathique due à la stimulation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine par le lévamisole augmenterait l'effet de blocage de la recapture par la cocaïne. Au niveau central, la stimulation des récepteurs nicotiniques par le lévamisole augmenterait l'activité glutamatergique sur les neurones dopaminergiques et ainsi l'effet de la cocaïne. Le lévamisole aurait donc un effet additif, sinon synergique, lorsque combiné à la cocaïne⁽¹⁴⁾. Les risques de toxicité de cette association sont donc très préoccupants (surtout l'hypertension et les arythmies).

La disponibilité du lévamisole au Canada est assez restreinte. En effet, le lévamisole est un médicament d'ordonnance médicale inscrit à l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues* et tous les produits qui avaient été commercialisés au Canada, pour utilisation chez l'humain ou chez l'animal (comme vermifuge), ont été discontinués en 2003 et en 2004⁽¹⁵⁾. Ce produit n'est donc plus disponible au Canada depuis plusieurs années. Le lévamisole est cependant toujours disponible aux États-Unis et en Amérique du Sud pour administration chez les animaux comme vermifuge⁽³⁾. Selon certaines sources, il semblerait que la cocaïne serait adulterée à la source avec un ratio cocaïne : lévamisole de 1:1, soit dans son pays de production, avant d'arriver au Canada.

Le laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a développé une méthode de quantification du lévamisole. Un échantillon de dix Québécois décédés entre octobre et novembre 2009 a été choisi de façon aléatoire parmi les

patients positifs à la benzoylecgonine sanguine, soit le métabolite principal de la cocaïne, pour évaluer par la suite la présence de lévamisole (tableau 3). Les résultats démontrent la présence de lévamisole dans 80 % des cas.

Tableau 3 Présence de lévamisole dans un échantillon sanguin prélevé sur 10 individus décédés positifs à la cocaïne (benzoylecgonine)

Cas	Lévamisole (µg/l)	Benzoylecgonine (µg/l)	Lévamisole/Benzoylecgonine (%)
1	144	1736	8,3
2	737	3472	21,2
3	225	4339	5,2
4	218	3472	6,3
5	150	926	16,2
6	85	1736	4,9
7	---	5786	---
8	140	752	18,5
9	103	4629	2,2
10	---	1128	---

Données du Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ.

Agranulocytose

L'agranulocytose est définie par la disparition partielle ou complète des granulocytes du sang (soit un nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500/µL ($0,5 \times 10^9/l$)). Cette condition augmente grandement les risques de morbidité et de mortalité reliés à des complications infectieuses^[8].

L'agranulocytose était déjà un effet indésirable connu du lévamisole lorsqu'on l'utilisait encore chez l'humain^(16,17). Par contre, cet effet n'est pas associé à la cocaïne^[8]. Plusieurs cas d'agranulocytose d'étiologie inconnue ont été rapportés chez les cocaïnomanes, jusqu'à ce que le lévamisole soit finalement identifié comme contaminant de la cocaïne (tableau 4).

Tableau 4 Revue de la littérature 2009-2010 : cas d'agranulocytose au lévamisole retrouvé comme contaminant dans la cocaïne

Étude	Année	Localisation	Cas	Résumé
(3)	2009	AB	5	Présentation de cinq patients ayant des antécédents de consommation de cocaïne et hospitalisés pour agranulocytose avec présence de fièvre et de complications infectieuses. L'examen de la moelle osseuse chez deux patients a démontré une réduction de la prolifération et de la maturation granulocytaire compatible avec les rapports d'agranulocytose au lévamisole. La présence de cocaïne et de lévamisole a été confirmée par une analyse toxicologique (GC-MS). Tous les patients ont pleinement récupéré avec l'utilisation de filgrastim, d'antibiothérapie intraveineuse, ainsi qu'une surveillance étroite. Un patient a présenté un autre épisode de fièvre et d'agranulocytose 3 mois plus tard. Des tests toxicologiques urinaires ont détecté à nouveau la présence de cocaïne et de lévamisole chez ce patient.
(5)	2009	ON	1	Avis d'un cas d'agranulocytose dont Santé publique Ottawa (SPO) a été informée. Il s'agit d'une personne de la région d'Ottawa chez qui des analyses toxicologiques ont révélé la présence de cocaïne et de lévamisole.
(6)	2009	AB, CB	42	Comparaison des cas de neutropénie sévère associée à la cocaïne contaminée au lévamisole identifiés en Alberta et en Colombie-Britannique entre le 1 ^{er} janvier 2008 et le 31 mars 2009. Cinquante-sept pour cent de ces patients ont déclaré l'utilisation de crack (93 % de ceux qui ont identifié le type de cocaïne utilisé), 7 % de la poudre de cocaïne. La principale voie d'administration était par aspiration de la fumée (72 %). Cinquante pour cent des patients ont présenté de multiples épisodes de neutropénie associée à la consommation de cocaïne. Ils se présentaient généralement avec des infections bactériennes/fongiques et de la fièvre. Un patient a produit des anticorps antineutrophiles, et quatre étaient positifs pour l'anticorps antineutrophile cytoplasmique. L'analyse de deux pipes à crack et d'un échantillon de drogue provenant de l'un de ces patients a confirmé la présence de cocaïne et de lévamisole. Dix-huit autres cas ont été identifiés par une étude rétrospective des données du laboratoire et du médecin légiste de l'Alberta. Les résultats étayaient le lien entre la neutropénie et la cocaïne contaminée au lévamisole, particulièrement lorsque la cocaïne sous forme de crack est fumée. Certains patients peuvent être génétiquement prédisposés à développer une neutropénie induite par le lévamisole. Une prise de conscience du diagnostic différentiel aidera les cliniciens à la détection des cas en temps opportun et permettra la gestion appropriée de ces cas.
(7)	2010	CB	2	Rapport de cas. Les deux patients ayant consommé de la cocaïne se sont présentés à l'urgence avec de la fièvre et autres symptômes d'infection. Le décompte absolu des neutrophiles était inférieur à $0,1 \times 10^9/l$ dans les deux cas et la présence de lévamisole a été confirmée par le laboratoire. Un des patients, positif à l'antigène HLA-B27, s'est présenté à l'urgence à plus de cinq reprises pour des épisodes récurrents. Les deux patients ont été traités avec des antibiotiques et un seul patient a reçu du filgrastim.
(8)	2010	AZ, CB, CO, NE, NM	20	L'enquête épidémiologique a révélé l'usage récent ou en cours de la cocaïne dans 14 cas (70 %). Certaines caractéristiques morphologiques, y compris les lymphocytes circulants plasmocytoïdes, l'augmentation des plasmocytes de la moelle osseuse, et une légère hyperplasie mégacaryocytaire, ont été associées au groupe exposé à la cocaïne. Sur cinq patients testés, trois (60 %), positifs à l'antigène HLA-B27, ont présenté des anticorps antineutrophiles, en conformité avec les associations connues de l'agranulocytose induite par le lévamisole. Un patient, testé positif pour la cocaïne et le lévamisole lors des analyses toxicologiques, est décédé de complications infectieuses. La consommation involontaire de lévamisole contaminé par la cocaïne est un facteur de risque d'agranulocytose largement sous-estimé, et les caractéristiques spécifiques de laboratoire sont évocatrices de cette étiologie.

AB (Alberta, Canada); AZ (Arizona, É.-U.); BC (Colombie-Britannique, Canada); CO (Colorado, É.-U.); NE (Nebraska, É.-U.); NM (Nouveau-Mexique, É.-U.); ON (Ontario, Canada).

Prise en charge clinique

Étant donné la présence de lévamisole comme contaminant dans la cocaïne consommée par les Québécois, les professionnels de la santé devraient être au courant des risques associés afin de pouvoir intervenir adéquatement auprès de cette clientèle.

Il faut soupçonner une agranulocytose chez tout consommateur de cocaïne ou toute personne soupçonnée d'en consommer qui présente les symptômes d'une infection, y compris de la fièvre. De même, tout abcès, infection cutanée ou pulmonaire qui semble se développer particulièrement rapidement peut être un signe d'immunodéficience aigüe⁽⁵⁾. La description de la classification des cas d'agranulocytose au lévamisole est présentée au tableau 5.

Tableau 5 Définitions des cas d'agranulocytose au lévamisole

Cas	Définition
Suspecté	Signes et symptômes communs à une neutropénie ET Histoire d'exposition à la cocaïne ou au lévamisole
Probable	Neutropénie confirmée par un laboratoire ET Confirmation par un laboratoire ou histoire d'exposition à la cocaïne OU Analyses post-mortem démontrant la présence de lévamisole et d'une infection importante
Confirmé	Confirmation par un laboratoire d'exposition à la cocaïne et au lévamisole ET Confirmation par un laboratoire d'une agranulocytose (neutrophiles absolus < 500/µL [0,5 x 10 ⁹ /l])

Traduction et adaptation de la référence⁽⁶⁾.

Analyses et suivi recommandés

L'analyse initiale devrait comprendre :

1. Une formule sanguine complète (FSC) avec numération différentielle pour dépister une neutropénie;
2. Une analyse toxicologique urinaire pour dépister la présence de cocaïne (ou de benzoylecgonine) et de lévamisole⁽⁵⁾.

Suivi :

Si la numération des neutrophiles est inférieure à 1 x 10⁹/l, et que le patient est fébrile ou s'il présente une infection active, il faut le diriger vers un hématologue qui l'hospitalisera sans doute immédiatement.

Traitement

Le traitement primaire recommandé de la neutropénie induite par le lévamisole devrait être un traitement de support, avec administration d'antibiotiques à large spectre, y compris la vancomycine pour les patients à risque d'infection au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)⁽⁷⁾.

Quelques études ont démontré que l'utilisation d'un agent hématopoïétique comme le G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*), par exemple le filgrastim (Neupogen®), a permis le recouvrement rapide du décompte des neutrophiles^(3,8). Cependant, son utilisation semble controversée par une plus petite étude contenant moins de cas (deux cas), mentionnant que le décompte des neutrophiles se normalise généralement en cinq à dix jours suivant l'arrêt de la cocaïne contaminée⁽⁷⁾. Il est recommandé que l'utilisation de G-CSF pour cette indication non officielle soit effectuée sous la recommandation et la supervision d'un hématologue.

Toxicovigilance

La Direction de la santé environnementale et de la toxicologie de l'INSPO travaille en étroite collaboration avec le Centre antipoison du Québec afin d'évaluer les risques pour la santé de la population québécoise et de fournir une assistance dans la gestion clinique des cas.

Les professionnels sont encouragés à signaler les cas suspects, probables et confirmés d'agranulocytose qui sont associés à la consommation de cocaïne.

Pour une assistance à la gestion clinique d'une agranulocytose induite par la consommation de cocaïne, contacter le Centre antipoison du Québec au 1 800 463-5060. Ouvert 24 heures/24, 7 jours/7.

Pour déclarer un cas d'agranulocytose induite par la consommation de cocaïne, contacter le pharmacien en toxicologie clinique à l'Institut national de santé publique du Québec au 418 650-5115 poste 4647, du lundi au vendredi, de 8 h à 16 h.

Références

- (1) Nationwide public health alert issued concerning life-threatening risk posed by cocaine laced with veterinary anti-parasite drug. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) 2009 September 21; Disponible sur Internet : URL : <http://www.samhsa.gov/newsroom/advisories/090921vet5101.aspx>; Consulté le 16 février 2010.
- (2) Legatt D, Boivert Y, Colbourne P. Cocaine and Hogs dewormer: an interesting combination. *Ther Drug Monit* 2007;29(4):497.
- (3) Zhu NY, Legatt DF, Turner AR. Agranulocytosis after consumption of cocaine adulterated with levamisole. *Ann Intern Med* 2009 Feb 17;150(4):287-9.
- (4) Legatt D. New cocaine cutting agent poses greater risk to users. *Clinical & Forensic Toxicology News* 2009 Sep;5-8.
- (5) Etches V. Note de service : Agranulocytose chez les cocaïnomanes. Santé Publique Ottawa 2009 April 9; Disponible sur Internet : URL : http://www.ottawa.ca/residents/health/support/professionals/communiquer/agranulocytosis_fr.html; Consulté le 16 février 2010.
- (6) Knowles L, Buxton JA, Skuridina N, Achebe I, Legatt D, Fan S, Yan ZN, Talbot J. Levamisole-tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduct J* 2009;6:30.
- (7) Wiens MO, Son WK, Ross C, Hayden M, Carleton B. Cases: Cocaine adulterant linked to neutropenia. *CMAJ* 2010 Jan 12;182(1):57-9.
- (8) Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, Manna J, Fekrazad MH, Martinez A, Nolte KB, Hjelle B, Rabinowitz I, Curtis BR, McFarland JG, Baumbach J, Foucar K. Clinicopathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. *Am J Clin Pathol* 2010 Mar;133(3):466-72.
- (9) Shannon M. Clinical toxicity of cocaine adulterants. *Ann Emerg Med* 1988 Nov;17(11):1243-7.
- (10) Brunt TM, Rigter S, Hoek J, Vogels N, van DP, Niesink RJ. An analysis of cocaine powder in the Netherlands: content and health hazards due to adulterants. *Addiction* 2009 May;104(5):798-805.
- (11) Cocaine adulterated with levamisole on the rise. Status as of september 2009. Erowid 2009 October 6; Disponible sur Internet : URL : http://www.erowid.org/chemicals/cocaine/cocaine_article2.shtml; Consulté le 16 février 2010.
- (12) Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 1477.
- (13) Levamisole. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [3/2010]) 2010; Consulté le 21 février 2010.
- (14) Raymon LP, Isenschmid DS. Letter to the editor: The possible role of levamisole in illicit cocaine preparations. *J Anal Toxicol* 2009 Nov;33(9):620-2.
- (15) Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). Santé Canada 2009 November 9; Disponible sur Internet : URL : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>; Consulté le 22 février 2010.
- (16) Symoens J, Veys E, Mielants M, Pinals R. Adverse reactions to levamisole. *Cancer Treat Rep* 1978 Nov;62(11):1721-30.
- (17) Winquist EW, Lassam NJ. Reversible thrombocytopenia with levamisole. *Med Pediatr Oncol* 1995 Apr;24(4):262-4.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

