

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 29, numéro 2, avril 2013

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

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.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



LES PATIENTS SONT-ILS À RISQUE D'UNE TOXICITÉ INDUITE PAR LES CONTAMINANTS RETROUVÉS DANS UNE ÉMULSION LIPIDIQUE À BASE D'HUILE DE POISSON POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE?

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Mathieu Valcke, Ph. D.

Toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Maxime Thibault, M. Sc.

Pharmacien, CHU Sainte-Justine

Valérie Marchand, M.D., F.R.C.P.C.

Gastro-entérologue pédiatrique, CHU Sainte-Justine

Résumé

Les émulsions lipidiques à base d'huile de poisson sont de plus en plus utilisées pour le traitement de la cholestase associée à l'alimentation parentérale chez les nourrissons et les enfants recevant de l'alimentation parentérale à long terme. Pour cette indication, une dose de 1 g/kg/jour en perfusion intraveineuse continue est généralement utilisée. Celle-ci est de 5 à 10 fois plus élevée que la dose de 0,1 à 0,2 g/kg/jour approuvée en Europe. Cette étude a été menée pour déterminer le niveau de divers contaminants potentiellement toxiques retrouvés dans une émulsion lipidique à base d'huile de poisson, pour évaluer le potentiel d'exposition à ces contaminants et pour estimer le risque toxicologique auquel les patients recevant ce produit pourraient être exposés. Un échantillon de 100 ml de cette émulsion lipidique a été analysé au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec afin d'en déterminer la teneur en métaux et en composés organochlorés et organobromés. Les résultats n'ont pas suscité de préoccupations toxicologiques significatives quant à la présence de certains contaminants pour les patients recevant une dose de 1 g/kg/jour en traitement de la cholestase associée à l'alimentation parentérale.

Introduction

La cholestase associée à l'alimentation parentérale (CAAP) est une complication grave, potentiellement fatale, de l'alimentation parentérale à long terme. Les nourrissons et les enfants atteints du syndrome de l'intestin court et qui reçoivent de l'alimentation parentérale durant des années sont particulièrement susceptibles de développer cette condition.⁽¹⁾ Les facteurs de risque de la CAAP identifiés parmi cette population comprennent la naissance prématurée, le sepsis et la durée de l'alimentation parentérale.⁽²⁾ Des composantes de l'alimentation parentérale ont été identifiées comme facteurs de risque. La recherche récente a ciblé les émulsions lipidiques, particulièrement celles à base d'huile de soya, comme facteurs contributifs.⁽³⁾

Trois mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer le lien entre les émulsions lipidiques et la CAAP. Les phytostérols présents dans l'huile de soya inhibent le transport de la bilirubine à travers les hépatocytes, ce qui conduit à la cholestase. Les acides gras polyinsaturés oméga-6, qui représentent la majeure partie des lipides issus de l'huile de soya, sont métabolisés en éicosanoïdes pro-inflammatoires qui contribuent au dommage hépatique. Enfin, les faibles concentrations de tocophérol dans ces émulsions sont insuffisantes pour prévenir la peroxydation des lipides et les dommages oxydatifs qui en découlent.⁽⁴⁾

L'utilisation de lipides d'autres sources que le soya a été proposée comme solution à ce problème. Une émulsion lipidique à base d'huile de poisson a été utilisée avec succès chez des patients pédiatriques atteints d'une CAAP sévère au Canada et aux États-Unis. L'huile de poisson a été obtenue à l'aide d'un programme d'usage compassionnel aux États-Unis ou par le Programme d'accès spécial de Santé Canada, puisque ce produit n'est pas approuvé par la FDA ni par Santé Canada. Des séries de cas et des études de cohorte rétrospectives avec contrôles historiques ont été publiées, démontrant une réduction significative de la bilirubine directe chez les patients traités avec l'huile de poisson.^(3,5-7) Quelques auteurs ont suggéré une réduction possible du recours à la transplantation hépatique chez ces patients, voire de la mortalité.⁽⁸⁾ Cependant, la publication d'études cliniques de qualité, comme un essai randomisé contrôlé, ainsi que des données d'innocuité à long terme restent à venir.⁽⁹⁾

Dans les études publiées jusqu'à maintenant, l'huile de poisson est utilisée à une dose de 1 g/kg/jour, seule ou en combinaison avec l'huile de soya.^(3,8) En Europe, ce produit est approuvé comme supplément d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à une dose de 0,1 à 0,2 g/kg/jour (maximum 14 g/jour), en combinaison avec d'autres émulsions lipidiques.⁽¹⁰⁾ En raison de la dose de 5 à 10 fois plus élevée utilisée en traitement de la CAAP, certains cliniciens se sont questionnés sur le risque d'exposition à des contaminants retrouvés dans l'huile de poisson. Cette inquiétude découle de celles formulées à l'endroit des suppléments alimentaires d'huile de poisson offerts en tant que produits de santé naturels.⁽¹¹⁻¹³⁾ Nous avons mené cette étude ayant pour objectifs : 1) d'évaluer les teneurs de divers contaminants dans une émulsion lipidique à base d'huile de poisson; et 2) d'estimer le risque toxicologique associé à ces teneurs.

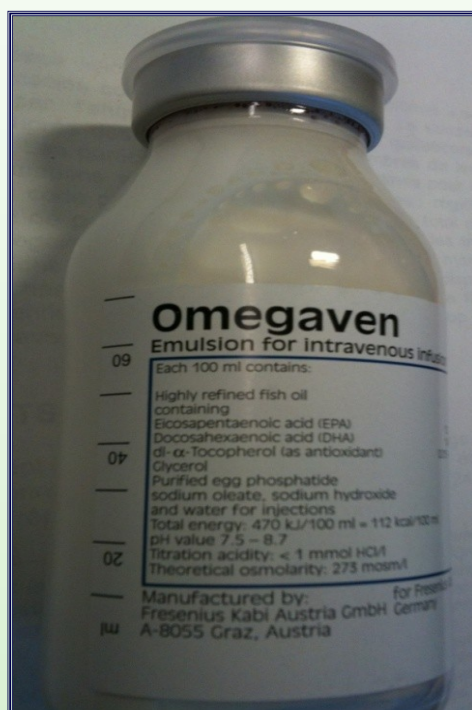
Méthode

Un échantillon de 100 ml (figure 1) d'une émulsion lipidique à base d'huile de poisson hautement purifiée (Omegaven^{md}, Fresenius-Kabi Pharma Austria GmbH, Lot 16EE0057, fabriqué le 2011-05-08, date d'expiration le 2012-11-08) achetée par un hôpital de soins tertiaires pédiatriques, a été envoyé au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (Québec, Canada) pour analyses. Les analyses de métaux ont été effectuées par spectrométrie par torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS), tandis que les analyses de composés organiques ont été réalisées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

Afin d'estimer le risque associé aux contaminants organiques détectés pour les patients recevant l'émulsion lipidique à base d'huile de poisson, deux scénarios d'exposition ont été évalués.

Le scénario dit « raisonnable » considérait seulement les composés pour lesquels des concentrations supérieures à la limite de détection (LD) ont été mesurées. Le scénario dit « conservateur », quant à lui, attribuait la moitié de la LD aux composés non détectés par la méthode analytique, et ne concernait que certaines familles de composés, c'est-à-dire les BPC et les chlordanes. Les BPC, Parlar et chlordanes totaux ont été calculés (le dernier étant la somme de trans- et cis-nonachlore ainsi que α -chlordane). Les deux scénarios d'exposition ont supposé l'administration d'une perfusion intraveineuse continue de 1 g/kg/jour de l'émulsion lipidique à base d'huile de poisson. Les doses d'exposition ainsi obtenues ont été comparées à des valeurs toxicologiques de références (VTR) pertinentes, c'est-à-dire la plus basse (sévère) valeur, pour une même substance, entre les doses journalières tolérables (DJA) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les doses de références (RfD) établies par la US EPA.

Figure 1 – Échantillon d'une émulsion lipidique à base d'huile de poisson



Crédits : Pierre-André Dubé, pharmacien, INSPQ

Résultats

De faibles concentrations d'Ag (0,01 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,001 $\mu\text{g/g}$; limite de quantification (LQ) = 0,0052 $\mu\text{g/g}$), de Cu (0,07 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,0043 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,0145 $\mu\text{g/g}$), de Mg (0,24 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,1616 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,5388 $\mu\text{g/g}$), de Ni (0,004 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,0037 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,0125 $\mu\text{g/g}$) et de Rb (0,006 $\mu\text{g/g}$; LD = 0,0015 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,0049 $\mu\text{g/g}$) ont été mesurées. Les seuls éléments présents en concentrations significatives étaient le potassium, à 13 $\mu\text{g/g}$ (LD = 0,3413 $\mu\text{g/g}$; LQ = 1,1377 $\mu\text{g/g}$) et le sodium à 73 $\mu\text{g/g}$ (LD = 0,2472 $\mu\text{g/g}$; LQ = 0,8239 $\mu\text{g/g}$), deux éléments essentiels à l'organisme humain et qui y sont homéostasiés.

La présence d'oléate de sodium et hydroxyde de sodium dans l'émulsion lipidique investiguée explique probablement les concentrations de sodium observées. Les autres métaux n'ont pas été détectés (étendue des LD: 0,0002 µg/g [uranium] – 1,0677 µg/g [fer]).

Des traces des composés suivants, potentiellement toxiques, ont été détectés dans l'échantillon investigué: BPC 138 (0,52 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), BPC 153 (0,95 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), BPC 180 (0,26 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), BPC 187 (0,25 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), Parlar 26 (0,53 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), Parlar 50 (1,4 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), cis-nonachlore (0,25 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), trans-nonachlore (0,52 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), α-chlordane (0,43 µg/kg; LD = 0,19 µg/kg), hexachlorobenzène (0,65 µg/kg; LD = 0,38 µg/kg), p,p'-DDE (1,8 µg/kg; LD = 0,58). Les autres composés organochlorés recherchés par l'analyse GC-MS n'ont pas été détectés.

Les doses obtenues sur la base des deux scénarios d'exposition décrits dans la section méthode sont présentées au tableau 1 (voir p. 77). Pour le scénario dit « raisonnable », les doses d'exposition variaient entre 0,65 ng/kg/j d'hexachlorobenzène (HCB) et 1,93 ng/kg/j de Parlar totaux, alors que la dose de BPC totaux se chiffrait à 1,72 ng/kg/j. Cette dernière correspond approximativement à 25 % de l'imprégnation moyenne des Canadiens.⁽¹⁴⁾ En ce qui concerne le scénario dit « conservateur », les valeurs correspondantes étaient 0,65 ng/kg/j (HCB) et 14 ng/kg/j (BPC totaux).

La comparaison des doses obtenues avec les VTR pertinentes résulte en un rapport « dose d'exposition/VTR » variant entre 0,0036 (p,p'-DDE) et 0,086 (BPC totaux) pour le scénario « raisonnable » et entre 0,0005 (Mirex) et 0,72 (BPC totaux) selon le scénario « conservateur » (tableau 1, p. 77). Des VTR n'ont pas été trouvées pour le PBB 153 et les congénères BDE.

Discussion

Cette étude exploratoire avait pour objectif d'évaluer les teneurs de divers contaminants dans une émulsion lipidique à base d'huile de poisson et d'estimer le risque toxicologique y étant associé. Les résultats présentés au tableau 1 (voir p. 77) permettent cette appréciation. Ainsi, le risque toxicologique associé aux contaminants détectés dans l'échantillon investigué apparaît faible, puisqu'en aucun cas, la dose d'exposition estimée ne dépasse la VTR la plus faible répertoriée pour chaque substance. Même en considérant le scénario d'exposition conservateur, hautement improbable, l'exposition la plus élevée, soit celle aux BPC totaux, ne correspond qu'à 72 % de la DJA de l'OMS. La hausse importante de cette exposition en considérant le scénario conservateur en comparaison du scénario raisonnable est en fait attribuable à la LD élevée des BPC 28 et 52, soit respectivement de 1,9 et 19 µg/kg. De plus, la DJA de l'OMS pour les BPC totaux est elle-même considérée comme très conservatrice (protectrice), car elle est basée sur des effets toxiques du congénère de BPC le plus toxique (Aroclor 1254), lesquels ont été observés chez des singes Rhésus, une espèce considérée comme étant plus sensible que l'humain aux effets de cette substance.⁽¹⁵⁾

La principale limite de cette étude réside en ce qu'elle ne porte que sur un échantillon issu d'un lot unique. Toutefois, cette étude n'avait qu'une visée exploratoire afin de vérifier s'il était justifié de pousser plus loin l'investigation. Une autre limite découle du fait que les scénarios d'exposition ont considéré l'exposition parentérale, et donc directement des doses « internes » alors que les VTR sont applicables à l'exposition orale. Par conséquent, les scénarios d'exposition n'ont pas pris en considération la biodisponibilité et l'effet de premier passage hépatique des contaminants investigués. Dans les faits, des VTR élaborées en tenant compte de ces phénomènes auraient été inférieures à celles indiquées au tableau 1 (voir p. 77), avec pour conséquence un rapport « dose/VTR » plus élevé. Toutefois, à la lumière des rapports obtenus, il apparaît raisonnable de présumer qu'ils demeureraient inférieurs à 1 même s'ils étaient basés sur la dose interne. En effet, la biodisponibilité des substances devrait être inférieure à 1 % dans tous les cas pour que ces rapports s'approchent de la valeur de 1, et ce, en considérant le scénario d'exposition dit « raisonnable ».

Conclusion

Malgré les limites de cette étude, on peut tout de même conclure que l'évaluation réalisée ne fait pas ressortir de préoccupations d'ordre toxicologique en ce qui concerne les contaminants détectés dans l'échantillon d'émulsion lipidique à base d'huile de poisson qui a été soumis pour analyse en laboratoire. Il ne semble pas pertinent à ce moment-ci de recommander aux cliniciens d'effectuer une surveillance biologique de métaux lourds ou de composés organiques chez leurs patients recevant cette émulsion lipidique en perfusion intraveineuse continue. D'autres études plus élaborées comprenant plusieurs lots différents du produit sont cependant nécessaires afin d'écartier totalement tout risque toxicologique potentiel, puisque la présente analyse ne portait que sur un échantillon, alors que le degré de contamination pourrait varier d'un lot de production à l'autre.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Tableau 1 – Doses d'exposition aux contaminants détectés dans l'émulsion lipidique d'huile de poisson selon les scénarios d'exposition dits « raisonnable » ou « conservateur », et comparaison avec la VTR correspondante

Contaminant	VTR (ng/kg.j)	Scénario « raisonnable » d'exposition			Scénario « conservateur » d'exposition		
		Concentration (µg/kg de lipides)	Dose d'exposition (ng/kg.j)	Rapport : Dose/VTR	Concentration (µg/kg de lipides)	Dose d'exposition (ng/kg.j)	Rapport : Dose/VTR
Aldrine ^a	100	-	-	-	1,0	0,10	0,0010
BDE	n. d.	-	-	-	26,7	2,67	-
β-HCH ^a	20	-	-	-	2,9	0,29	0,0145
Chlordanes totaux ^b (chlordane+nonachlore)	500	12,0	1,20	0,002	13,9	1,39	0,0028
BPC totaux ^c	20	17,2	1,72	0,086	143,4	14,34	0,7168
DDE+DDT ^a	500	18,0 ^f	1,80	0,0036	35,3	3,53	0,0071
Hexachlorobenzène ^d	160	6,5	0,65	0,0041	6,5	0,65	0,0041
Mirex ^b	200	-	-	-	1,0	0,10	0,0005
PBB 153	s. o.	-	-	-	1,9	0,19	-
Toxaphène (Parlar totaux) ^e	200	19,3	1,93	0,010	22,2	2,22	0,0111

^a DJA dans ⁽¹⁵⁾

^b RfD dans ⁽¹⁶⁾

^c DJA dans ⁽¹⁷⁾

^d DJA dans ⁽¹⁸⁾

^e VTR dans ⁽¹⁹⁾

^f DDE seulement

n. d. non disponible

s. o. sans objet

Références

- 1) Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007 May;4(5):277-87.
- 2) Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S70-S77.
- 3) Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Feb;48(2):209-15.
- 4) Diamond IR, Pencharz PB, Wales PW. Omega-3 lipids for intestinal failure associated liver disease. *Semin Pediatr Surg* 2009 Nov;18(4):239-45.
- 5) Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006 Jul;118(1):e197-e201.
- 6) Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, Puder M. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008 Mar;121(3):e678-e686.
- 7) de Meijer V, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009 Sep;33(5):541-7.
- 8) Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de M, V, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009 Sep;250(3):395-402.
- 9) Seida JC, Mager DR, Hartling L, Vandermeer B, Turner JM. Parenteral omega-3 Fatty Acid Lipid Emulsions for Children With Intestinal Failure and Other Conditions: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 Jun 8.
- 10) Monographie de produit. Omegaven^{md}. Fresenius-Kabi France 2008-02-05; [En ligne] http://www.fresenius-kabi.fr/data/produit/document_produit_501.pdf (consulté le 2012-10-15).
- 11) Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB. Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish? *Arch Pathol Lab Med* 2003 Dec;127(12):1603-5.
- 12) Rawn DF, Breakell K, Verigin V, Nicolidakis H, Sit D, Feeley M. Persistent organic pollutants in fish oil supplements on the Canadian market: polychlorinated biphenyls and organochlorine insecticides. *J Food Sci* 2009 Jan;74(1):T14-T19.

- 13) Bourdon JA, Bazinet TM, Arnason TT, Kimpe LE, Blais JM, White PA. Polychlorinated biphenyls (PCBs) contamination and aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonist activity of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements: implications for daily intake of dioxins and PCBs. *Food Chem Toxicol* 2010 Nov;48(11):3093-7.
- 14) Carrier G, Bouchard M, Gosselin NH, El Majidi N. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. Institut national de santé publique du Québec 2006-10; [En ligne] http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation_Risques_BPC2.pdf (consulté le 2012-11-09).
- 15) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels (RIVM report 711701 025). National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) 2001-03; [En ligne] <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf> (consulté le 2013-01-17).
- 16) Integrated Risk Information System (IRIS). U S Environmental Protection Agency 2013-01-17; [En ligne] <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList> (consulté le 2013-01-17).
- 17) Faroon OM, Keith S, Smith-Simon C, De Rosa CT. Polychlorinated biphenyls: human health aspects - Consise International Chemical Assessment Document 55. International Programme on Chemical Safety (IPCS) and World Health Organization (WHO) 2003; [En ligne] <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad55.htm> (consulté le 2012-11-09).
- 18) Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization (WHO) 2008;1(3) [En ligne] http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf (consulté le 2013-01-17).
- 19) Chan HM, Yeboah F. Total toxaphene and specific congeners in fish from the Yukon, Canada. *Chemosphere* 2000 Aug;41(4):507-15.