

**RESUMES DES COMMUNICATIONS
ORALES**

JEUDI 06 DECEMBRE 2007

Intoxications par champignons dans les CAPTV français entre 2000 et 2006.

P. Saviuc¹, G. Guyodo², R. Garnier¹ et les Centres antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) de Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg et Toulouse.
¹Centre Toxicovigilance Grenoble, ²CAPTV Paris

Contexte. Les intoxications par champignons représentent 1 à 2 % des dossiers d'un centre antipoison. Les conditions météorologiques, en particulier la pluviométrie, interviennent pour beaucoup dans l'importance de la poussée fongique. Ainsi l'année 2006 a été marquée par un mois d'août et un mois de septembre particulièrement pluvieux, et par un nombre important d'intoxications dont les médias se sont largement faits l'écho ; plusieurs communiqués de presse ont été produits [1-3].

Objectif. Documenter l'excès de cas de 2006, par l'interrogation des bases de données des CAPTV.

Méthodes. Etude rétrospective sur la période 2000-2006 à partir de l'interrogation de la base nationale des cas d'intoxications (BNCI) du système d'information des centres antipoison (SICAP) et des bases locales.

Résultats. Les résultats préliminaires de l'interrogation à partir de la BNCI rassemblant les centres de Angers, Marseille, Nancy, Paris et Toulouse sont résumés tableau 1.

Tableau 1. Expositions aux champignons en 2000-2006
dans les CAP de Angers, Marseille, Nancy, Paris et Toulouse (source Sicap)

Exposés	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Tout agent	63 345	60 886	84 001	79 392	82 077	86 657	86 863	543 221
Champignons	521	391	873	646	899	850	1 478	5 658
Fréquence	0,82%	0,64%	1,04%	0,81%	1,10%	0,98%	1,70%	1,04%

Le nombre de décès notifiés à ces centres antipoison entre 2000 et 2006 est de 10, compris entre 0 et 4. Le nombre de décès de l'année 2006 est nul. Ces petits effectifs ne permettent pas de comparaisons.

Discussion et conclusion. Le recueil et l'analyse concernant la totalité des CAPTV participants et l'analyse par syndrome est en cours. Le nombre annuel de cas d'exposition entre 2000 et 2005 est compris en 400 et 900 (0,92% des dossiers en moyenne) ; il est d'environ 1500 en 2006 (près de 2 fois plus de dossiers).

Ces résultats préliminaires sur 5 centres objectivent le plus grand nombre et la plus grande fréquence des intoxications par champignons durant l'année 2006.

[1] http://www.invs.sante.fr/presse/2006/communiqués/intoxications_champignons_010906/index.html

[2] <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/37775-37867>

[3] http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/31_061028.htm

Champignons : les syndromes classiques

F. Flesch

Centre Antipoison, CHU, 67091 Strasbourg Cedex

Introduction. Les différents syndromes engendrés par l'ingestion de champignons toxiques sont décrits, avec notamment une présentation des espèces en cause, de leurs toxines, des symptômes ainsi que de la prise en charge thérapeutique.

Méthode. On distingue différents types d'intoxications, classées d'après des symptômes, qui vont permettre, le plus souvent à postériori, l'identification du champignon vénéneux, confondu avec un champignon comestible. La durée d'incubation entre l'ingestion des champignons et l'apparition des premiers troubles permet de distinguer deux grandes catégories d'intoxications :

- intoxications à durée d'incubation longue (supérieure à 6 heures) potentiellement graves.
- intoxications à durée d'incubation courte (1/2h à 3 heures), de pronostic généralement favorable.

Résultats.

Syndromes à durée d'incubation longue :

Il s'agit d'intoxications généralement graves, en rapport principalement avec un syndrome phalloïdien, plus rarement avec un syndrome gyromitrien ou orellanien.

- Syndrome phalloïdien dont le pronostic est lié à la gravité de l'atteinte hépatique.
- Syndrome orellanien caractérisé par une atteinte tubulo-interstitielle pouvant évoluer soit vers la guérison, soit vers une insuffisance rénale chronique.
- Syndrome gyromitrien pour lequel il existe une grande variabilité de la susceptibilité inter et intra individuelle et dont les troubles observés peuvent être digestifs, hépatiques, neurologiques.

Syndromes à durée d'incubation courte :

Ils représentent en France trois quart des intoxications aiguës par champignons.

- Syndrome muscarinien (ou sudorien ou cholinergique) : il associe un ou plusieurs des signes cliniques suivants : troubles digestifs, sueurs profuses, hypersécrétion salivaire et bronchique, bradycardie, hypotension, myosis. Le traitement spécifique consiste en l'administration intraveineuse de sulfate d'atropine (0,5 à 1 mg) à répéter toutes les 15 minutes en fonction du tableau clinique.
- Syndrome mycoatropinien (ou panthérinien) caractérisé par des troubles digestifs, neurologiques (agitation, confusion, délire, hallucinations), tachycardie et mydriase.
- Syndrome coprinien qui correspond à un effet antabuse lors d'une prise d'alcool.
- Syndrome narcotmien avec effets psychodysléptiques (troubles de l'humeur, hallucinations principalement visuelles, troubles de la perception temporo-spatiale).
- Syndrome gastro-intestinal (ou résinoïdien) : il s'agit d'une gastro-entérite survenant trente minutes à 2 heures après le repas et régressant en quelques heures.

Conclusion. Toute intoxication à période de latence longue (supérieure ou égale à 6 heures), doit être considérée comme une intoxication grave. Néanmoins cette règle peut être prise en défaut dans 2 situations : lors de la consommation de champignons à plusieurs repas successifs ou lors de la consommation d'un mélange d'espèces (une espèce à "délai court" pouvant masquer l'espèce à "délai long").

Intoxication par champignons : les syndromes émergents

P. Saviuc. Centre de Toxicovigilance, CHU, BP 217 - F 38043 Grenoble Cedex 9

Contexte. Alors que moins d'une dizaine de syndromes d'intoxication par champignons étaient auparavant connus, plusieurs nouveaux syndromes ont été décrits ou redécouverts depuis 1990. Certains d'entre eux ont déjà été présentés lors de congrès de la STC.

Objectifs. Décrire brièvement ces nouveaux syndromes.

Méthodes. Interrogation de bases de données bibliographiques, description de cas personnels, veille bibliographique, interrogation des bases de données des centres antipoison français.

Résultats. 6 syndromes sont résumés ; les 2 derniers sont plus détaillés :

- syndrome smithien/proximien : tubulopathie aiguë de bon pronostic qui apparaît plus précocement et ne partage pas le pronostic rénal péjoratif du syndrome orellanien, après l'ingestion d'*Amanita smithiana* (Amérique du Nord), *Amanita proxima* (France, Italie, Espagne) et *Amanita pseudoporphyria* (Japon). Rôle possible de l'acide 2-amino-4,5-hexadiénoïque. 1992.

- syndrome acromélagien : érythermalgie vraisemblablement en rapport avec une polyneuropathie, décrite dès la fin du XIX^e siècle en Asie (*Clitocybe acromelalga*), décrite en France (1996) et en Italie (2001) avec *Clitocybe amoenolens*. Rôle possible des acides acroméliques.

- rhabdomyolyse massive avec 3 décès après la consommation en grande quantité de *Tricholoma equestre* (s.l.) en France (à partir de 1993) et Pologne (2001), de *Russula subnigricans* à Taïwan (2001). Les mécanismes d'action des toxines de ces 2 espèces semblent différents. Toxines inconnues. Aucun cas depuis 2001.

- encéphalopathie (sommolence transitoire et ataxie) chez un enfant après l'ingestion d'*Hapalopilus rutilans* (Allemagne, 1992). Rôle possible de l'acide polyporique. Aucun cas depuis.

- encéphalopathie convulsivante chez environ 60 insuffisants rénaux après l'ingestion 1 à 3 semaines auparavant de *Pleurocybella porrigens* au Japon en 2004, se manifestant par une dysarthrie, une diminution de la force musculaire distale avec des mouvements involontaires et une difficulté à la marche. Au maximum, survenaient des troubles de conscience, un coma et des convulsions pouvant évoluer vers un état de mal convulsif. L'IRM montraient vers le 6^e jour des lésions des noyaux gris de la base du crâne et la substance blanche sous corticale. Des séquelles neurologiques et une quinzaine de décès ont été rapportés. Aucun cas depuis 2004. Toxine inconnue. Cette espèce croit dans l'Est de la France.

- syndrome cérébelleux modérée et transitoire, accompagné ou non de troubles digestifs, apparaissant en moyenne 10 à 12 heures après l'ingestion de morilles, semble-t-il en grande quantité. Cas sporadiques en Europe (1962 en Allemagne, 2003 en Espagne). Environ une centaine de cas recensés en France entre 1976 et 2006, présentant principalement un tremblement de repos des extrémités, des vertiges, un trouble de l'équilibre. Toxine inconnue, peut être en partie détruite par la cuisson.

Conclusion. Dans la plupart des situations, l'identification mycologique a constitué une difficulté, en retardant leur compréhension. Il convient d'obtenir une identification précises auprès de mycologues compétents dès lors qu'un tableau clinique s'éloigne des syndromes mycotoxiques connus.

Saviuc P, Danel V. New syndromes in mushroom poisoning. Toxicol Rev 2006; 25(3): 199-209.

Identification mycologique

N. Amouroux, A. Pignon-Marchal, L. Cordier, V. Coste, C. Cabot
CAPTV Toulouse – Midi-Pyrénées

Objectifs :

- Prévenir les intoxications
- Confirmer le diagnostic d'une intoxication

Méthodes :

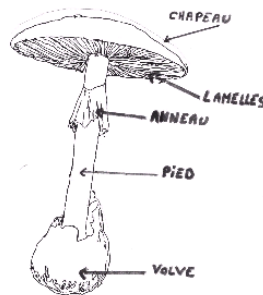
- clés de détermination
- ouvrages avec photos
- logiciels informatiques
- avis d'un spécialiste (pharmacien, mycologue)

➤ **Avant la consommation de champignons** : Il est important de conseiller de faire identifier par un spécialiste la totalité de la cueillette

▪ La reconnaissance des champignons débute par **l'observation de la forme générale** :

- classique avec un chapeau et un pied
- en trompette,
- aspect d'un arbuste ou d'un corail
- en boule sans pied

▪ L'identification plus précise repose sur **l'examen des différentes parties** des champignons :



Le chapeau :

- couleur, ornementation (écailles, squames)
- forme (aplatie, bombée, avec mamelon, en cloche, en entonnoir)
- présence de sillons, de cavités
- marge (translucide, enroulée)

Le pied :

- position (centrale ou excentrée)
- couleur, ornementation
- forme
- longueur
- **un anneau** (forme, taille)
- **une volve** (forme, taille)
- **une cortine**

L'hyménium (sous le chapeau) :

- **lamelles** et mode d'insertion sur le pied (libres, échanquées, adnées, décurrentes)
- **tubes**
- **pores**
- **aiguillons**
- **plis**

La chair :

- texture : grenue présence ou absence de lait
- fibreuse
- couleur (sous la cuticule, à la cassure, évolution à l'air)

Les spores :

- couleur de la sporée
- taille et morphologie observables uniquement au microscope

➤ Lors d'une intoxication :

▪ **L'identification du champignon « consommé » se fait à l'aide de l'interrogatoire du patient** à partir de ces clés de détermination

▪ **L'identification précise des champignons restants, doit être confiée à un spécialiste,** mais elle ne constitue **pas la preuve de l'identité des champignons consommés**

L'expert va reconnaître :

- une espèce toxique
- une espèce comestible dont on connaît les confusions avec des espèces toxiques à suspecter

Le tableau clinique confirme dans la majorité des cas ces identifications mais dans certains cas il peut évoquer la consommation d'une espèce toxique différente.

C'est le problème de la consommation de mélanges de champignons et des repas successifs

Conclusion :

Il est important que les centres antipoison possèdent :

- une grille de saisie d'informations sur les clés de détermination
- des ouvrages et logiciels
- surtout un répertoire actualisé avec les coordonnées des personnes ressources (mycologues) susceptibles d'être contactées pour obtenir une identification formelle d'un champignon.

Nous décrirons dans notre diaporama les confusions les plus fréquentes et nous soulignerons l'intérêt de repérer et d'observer ces éléments pour distinguer espèces comestibles et espèces toxiques. Les confusions résultent d'une observation incomplète, le consommateur n'ayant retenu qu'un seul critère qui est très souvent: la couleur du chapeau.

Exemple d'une confusion fréquente et souvent fatale commise par des mycophages fréquentant toujours les mêmes lieux de cueillette mais rendus imprudents par l'habitude :
Confusion entre *Russula virescens* et *Amanita phalloides*



Amanite phalloïde

Chapeau globuleux puis étalé couleur variable vert olivâtre ou jaunâtre parfois blanc, surface rayée de petites fibrilles plus foncées (aspect brillant)

Lamelles libres blanches

Pied blanchâtre avec chinures verdâtres

Anneau membraneux, rabattu

Chair blanche et fibreuse

Volve persistante en forme de sac

Sporée blanche

Habitat : forêt de chênes ou d'autres feuillus et même de conifères

Apparition été - automne



Russule verdoyante

Chapeau globuleux puis convexe enfin étalé et creusé couleur variable vert plus ou moins sale ou crème, paille, surface à aspect craquelé au bord

Lamelles blanc crème

Pied blanc, nu sans anneau, sans volve

Chair blanche et grenue

Sporée blanche

Habitat : forêt de chênes ou de hêtres

Apparition été - automne

Intoxications par les champignons : prise en charge pratique par l'urgentiste

P. Harry

Centre antipoison (CAP), CHU, 49933 Angers

La conduite à tenir par l'urgentiste est d'identifier le diagnostic du syndrome mycotoxique et débiter l'enquête mycologique. D'emblée les facteurs de risque et les éléments pronostiques sont à colliger car ils sont essentiels pour décider si l'hospitalisation est justifiée et le niveau de soin à employer au cas par cas selon la sévérité.

Conduite à tenir diagnostique:

- **Diagnostic du syndrome mycotoxique:** La classification des différents syndromes mycotoxiques permet de différencier le plus souvent les syndromes fonctionnels de gravité bénigne ou modérée des syndromes lésionnels qui peuvent engager le pronostic vital [1]. Le délai d'apparition des symptômes est inférieur à 6 heures pour les premiers, supérieur à 6 h pour les seconds. La liste des syndromes mycotoxiques et des espèces de champignons en cause doit être accessible dans les protocoles des services d'urgences. Pour les diagnostics différentiels, l'interrogatoire ciblé sur les circonstances et des deux repas antérieurs élimine la contamination microbienne des champignons en voie de décomposition (conservation prolongée dans un sac plastique par exemple) ou les autres causes d'intoxications alimentaires collectives ou l'intoxication par le monoxyde de carbone. Les pièges sont la consommation de plusieurs espèces de champignons où un syndrome précoce peut faire méconnaître un syndrome tardif, ou bien plusieurs repas successifs de champignons qui ne permettent pas de savoir quel délai attribuer. Les erreurs diagnostiques les plus courantes sont pour le syndrome panthérinien le diagnostic d'accident vasculaire cérébral et notamment du tronc cérébral, pour le syndrome sudorien le diagnostic de malaise vagal ou de malaise hypoglycémique et pour le syndrome coprinien avec l'alcool un diagnostic d'accident coronarien devant l'association hypotension, tachycardie, troubles de la repolarisation.

- **Diagnostic mycologique:** un interrogatoire soigneux sur les champignons cueillis, le lieu de cueillette et la durée de cuisson est essentiel. S'il reste des champignons non consommés, une identification mycologique est possible et une sporée peut être réalisée sur les restes de chapeaux ou a posteriori par une nouvelle cueillette au même endroit. L'expertise par le réseau du CAP régional, par une société mycologique ou un mycologue de faculté de pharmacie permet cette identification. Ce diagnostic permet souvent de révéler les confusions les plus classiques : agaric champêtre confondu avec les agarics jaunissants (syndrome résinoïdien) ou avec l'amanite phalloïde (syndrome phalloïdien), lépiote élevée (*L.procera*) confondue avec une macrolépiote *venenata* (syndrome résinoïdien) ou avec des microlépiotes à amanitines (syndrome phalloïdien), bolet à pied rouge confondu avec le bolet satan (syndrome résinoïdien), amanite rougissante confondue avec l'amanite panthère (syndrome panthérinien), marasmes des oréades confondus avec des inocybes ou des clitocybes (syndrome sudorien). Le diagnostic de syndrome phalloïdien est utilement étayé par la recherche d'amanitines urinaires. L'urgentiste peut contacter le centre antipoison pour connaître le laboratoire le plus proche qui assure ce dosage. L'échantillon urinaire doit être prélevé le plus précocement entre 12 et 36 heures pour être suffisamment spécifique et de haute valeur prédictive positive [2].

- **Diagnostic pronostique et facteurs de risque** : Pour chaque syndrome un certain nombre de critères cliniques ou biologiques de sévérité sont établis, ainsi que des facteurs de risque liés au terrain; certains critères ont une valeur pronostique. Les syndromes à délai court, sont habituellement bien supportés, mais des accidents sérieux sont observés dans les populations à risque ou des terrains fragilisés: âges extrêmes de la vie, antécédents cardiaques ou coronariens, femmes enceintes, poly pathologies, diabète, insuffisance rénale, traitements au long cours par des médicaments à faible marge de sécurité (digoxine, lithium, antiarythmiques etc..). Une simple déshydratation dans ces conditions peut être mal supportée et nécessiter des soins hospitaliers immédiats.

Les critères de sévérité du syndrome résinoïdien sont l'existence d'une hypotension, d'une hémococoncentration ou d'une insuffisance rénale fonctionnelle. La persistance de la diarrhée au delà de 8-10 heures doit faire rechercher un syndrome phalloïdien.

Le syndrome coprinien dans les suites immédiates de l'ingestion d'alcool comporte les facteurs de risque du syndrome antabuse : âge supérieur à 50 ans, antécédents de cardiopathie ischémique, hypotension inférieure à 80 mmHg de maxima ou effondrement de la pression artérielle diastolique, troubles de la repolarisation.

Le syndrome sudorien est parfois mal supporté et des décès ont été rapportés, sur les terrains à risque précités ou chez des personnes traitées par des médicaments bradycardisants. On retiendra qu'une bradycardie mal supportée, une hypotension artérielle ou une diarrhée profuse nécessitent une évaluation hospitalière précoce et l'injection d'atropine.

Les risques du syndrome panthérinien sont les troubles de la conscience ou les convulsions chez des sujets à seuil épiléptogène bas.

Le syndrome hallucinatoire des psilocybes est habituellement bénin mais soins hospitaliers sont utiles en cas d'agitation ou d'hallucinations importantes, d'une attaque de panique ou de convulsions.

Les critères de gravité du syndrome paxillien, autres les signes digestifs et les risques de déplétion hydro électrolytique sont les signes biologiques de l'hémolyse.

Les critères de gravité du syndrome phalloïdien classique sont les âges extrêmes de la vie, la grossesse et un délai des symptômes inférieur à 8 heures. Chez la femme enceinte, le risque fœtal existe surtout si la mère est fortement intoxiquée et un suivi attentif de la grossesse est préconisé. Un travail récent d'évaluation des facteurs pronostics de greffe hépatique sur une série de 198 intoxications par amatoxines a retenu l'association concomitante d'un TP <25% et d'une créatinine > 106 µmol/l trois jours ou plus après l'ingestion des champignons [3]. Un autre travail sur 27 cas retient qu'une indication d'une transplantation hépatique doit être fortement envisagée lorsque la diarrhée apparaît moins de 8h après l'ingestion, que le TP est inférieur à 10% (ou INR >6) quatre jours après l'ingestion [4]. L'encéphalopathie n'est pas un critère pré requis pour juger de l'indication de greffe.

Pour le syndrome orellanien, une revue de 90 cas publiés montre qu'une atteinte rénale chronique a concerné 62 cas dont 46 qui ont justifié l'hémodialyse [5]. Classiquement une phase pré rénale, survenant dans un délai de 12 heures à 14 jours (médiane 3 jours), caractérisée par des signes digestifs, parfois des myalgies ou une polyuro polydipsie, précède la phase d'insuffisance rénale. La dose de cortinaires ingérée est classiquement un facteur de risque, car, expérimentalement, l'atteinte rénale est dose dépendante. En pratique, la durée de latence sans symptôme inférieure ou égale à trois jours caractérise les intoxications avec complications rénales alors qu'une latence de 6 jours ou plus ne s'accompagnerait pas d'une atteinte rénale significative.

Le facteur de risque connu pour le syndrome de rhabdomyolyse dû au *Tricholoma equestre* (Bidaou) est la consommation en abondance et répétée; les critères de gravité sont l'importance de la rhabdomyolyse et l'insuffisance rénale.

La conduite à tenir thérapeutique:

L'hospitalisation est requise dès que les facteurs de risques ou des critères de sévérité sont évoqués. L'urgentiste est invité à signaler les intoxications par les champignons au CAP de sa région à des fins de toxicovigilance mais aussi parce que celui-ci peut l'aider au diagnostic des syndromes en cause et des hypothèses toxiques.

Le syndrome résinoïdien est habituellement contrôlé par une simple hydratation et un traitement symptomatique au domicile avec un suivi par le médecin traitant. En présence de facteurs de risque ou de syndromes digestifs modérés ou sévères, la rééquilibration électrolytique et volémique à l'hôpital est nécessaire.

Le syndrome sudorien mal supporté nécessite l'injection d'une dose d'atropine de 10µg/kg, une expansion volémique et une hospitalisation de moins de 24 heures.

Le traitement du syndrome panthérinien est uniquement symptomatique.

La prescription d'une benzodiazépine est requise en cas d'attaque de panique due aux psilocybes, une surveillance de 12 heures est habituellement suffisante.

Le syndrome coprinien mal supporté ou avec des troubles de la repolarisation peut justifier la prescription d'une perfusion de fomépizole de 7 mg/kg sur 30 min et toute boisson alcoolisée est proscrite dans les 3 jours suivants.

Le syndrome phalloïdien suspecté par une diarrhée apparue au-delà de 6 heures après l'ingestion nécessite une surveillance hépato-rénale toutes les 12 heures pendant au moins 48 heures à l'hôpital. Le traitement initial est de corriger la volémie et les déficits électrolytiques afin de maintenir une perfusion hépato-rénale satisfaisante et un débit urinaire de 100 ml/h. Il n'y a pas d'indication d'épuration extra rénale des amanitines. Le charbon activé à dose répétée entrave le cycle entéro hépatique des amanitines mais il n'y a pas de preuve clinique de son efficacité. La prescription précoce d'antidotes est conseillée. Les bêta lactamines (pénicilline G, ceftazidime) peuvent être prescrites les 3 premiers jours mais restent d'efficacité débattue en clinique bien que l'efficacité expérimentale soit documentée.

La pénicilline G perfusée le premier jour à la dose de 1 million d'U/kg est poursuivie les deux jours suivants à la dose 0,5 million d'U/kg/j. Ce traitement est contre indiqué en cas d'allergie et plutôt déconseillé en cas d'insuffisance rénale car cela favorise les convulsions à ces doses.

La silymarine injectable est actuellement fortement conseillée à la dose de 5 mg/kg perfusée en 1 heure suivi d'une perfusion continue de 20 mg/kg/j pendant 6 jours. La silymarine diminue la capture hépatocytaire des alpha amanitines et piège les radicaux libres. Cet antidote est bien supporté et les effets secondaires sont mineurs. L'urgentiste doit vérifier qu'un stock de silymarine injectable (Légalon®) est disponible dans son hôpital ou qu'une convention avec un autre hôpital permet de s'en procurer. La N-acétylcystéine est actuellement préconisée par les services de transplantation hépatique dans les hépatites fulminantes, par son effet de piégeage des radicaux libres et d'amélioration de la perfusion hépatique, bien que les études expérimentales chez la souris ne soient pas concluantes. L'association silymarine et N-acétylcystéine est actuellement la plus conseillée [6]. Dès que les critères pronostiques d'hépatite sévère sont réunis, les victimes doivent être orientées vers un service de soins intensifs disposant d'une assistance hépatique extra corporelle (MARS) et d'une structure de transplantation.

Un suivi tardif en toxicovigilance par le CAP des intoxiqués graves ou des femmes enceintes est nécessaire.

- 1- Intoxications graves par les champignons à l'exception du syndrome phalloïdien. *Réanimation* 2002 ; 11 : 524-32
- 2- Diagnostic accuracy of urinary amanitin in suspected mushroom poisoning : a pilot study. *Clin Toxicol* 2004 ; 42(6) : 901-12.
- 3- Indication of liver transplantation following amatoxine intoxication. *Journal of Hepatology* 2005 ; 42 : 202-9
- 4- *Amanita phalloides* poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2007 ; 46 : 466-73.
- 5- Mean features of *Cortinarius* spp. poisoning: a literature review. *Toxicon* 2001 ; 39 : 1053-60.
- 6- Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *Clin Toxicol* 2002 ; 40(6) : 715-57.

Assistance hépatique extracorporelle dans les insuffisances hépatocellulaires toxiques

P. Hantson

Cliniques St-Luc, Centre de Toxicologie clinique, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Introduction. Le but de l'exposé sera de montrer quels sont les facteurs influencés par les techniques d'assistance hépatique extracorporelle.

Discussion. Les techniques actuellement analysées sont basées sur le principe de dialyse à l'albumine. Elles sont supposées influencer l'élimination de substances biologiques ou de médicaments, modifier les conditions hémodynamiques globales ou régionales, et protéger la fonction cérébrale. La technique la plus étudiée est le système MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System). Il est composé de deux circuits de dialyse: un conventionnel couplé à un tampon bicarbonate, et un circuit basé sur un recyclage continu de l'albumine. L'objectif est de permettre un échange de substances liées aux protéines entre le compartiment sanguin du patient et l'albumine présente dans le compartiment extracorporel. Des études *in vitro* ont montré que le MARS® pouvait épurer de la bilirubine non conjuguée, des médicaments fortement liés aux protéines, et des substances toxiques avec également une haute affinité. Ces données ont été confirmées *in vivo*: des acides gras libres de même que des acides aminés aromatiques sont également éliminés. Des cytokines ainsi que des facteurs de croissance hépatique sont épurés. Les cytokines peuvent à la fois avoir un rôle pro- ou anti-inflammatoire. Il n'est dès lors pas évident que leur épuration apporte un bénéfice. Les facteurs de coagulation ne sont logiquement pas influencés par cette technique. La technique est habituellement bien tolérée et les complications hémorragiques sont rares. Parmi les autres substances éliminées, citons les médicaments sédatifs et notamment les benzodiazépines. Plusieurs publications ont montré un rôle bénéfique de la technique sur la dysfonction circulatoire. L'insuffisance hépatique aiguë se caractérise par une chute des résistances systémiques, avec hypotension et majoration compensatoire de l'index cardiaque. Un effet bénéfique sur les résistances systémiques et la pression artérielle a été observé, souvent pour une durée limitée. L'effet sur la fonction cérébrale a été analysé dans des modèles animaux et chez l'homme. Des résultats contradictoires ont été publiés chez l'homme, mais il y aurait une tendance à la diminution de la pression intracrânienne. Enfin, il n'existe actuellement aucune évidence que la technique MARS® puisse effectivement réduire la mortalité. La plupart des patients traités ont été transplantés, ce qui complique l'évaluation de la technique.

Conclusion. Dans l'insuffisance hépatocellulaire aiguë toxique, un nombre encore limité d'observations cliniques suggère que la technique MARS® pourrait être utile dans la prise en charge des complications hémodynamiques ou neurologiques.

Toxidrome neurologique et ingestion de morilles (*Morchella* sp.).

P Harry ¹, C Pulce ², P Saviuc ³.

¹ CAPTV, CHU 49933 Angers- ² CAPTV CHU 69424 Lyon - ³ CTV CHU 38043 Grenoble

Introduction :

En mai 2006 le Centre antipoison (CAP) d'Angers observe deux foyers successifs de troubles neurologiques après ingestion de morilles et une enquête sur les dossiers similaires est réalisée.

Méthode :

Etude rétrospective de toutes les observations des CAP d'Angers et Lyon comportant des troubles neurologiques après l'ingestion de morilles.

Résultats :

Cinq dossiers du CAP d'Angers et 11 du CAP de Lyon comportent 29 victimes adultes symptomatiques entre 1988 et 2006, de sexe ratio 1 et d'âge moyen 48 ± 15 ans. Le délai des symptômes après le dernier repas de morilles était de 11 ± 6 heures et dans 21/29 cas le délai était de 10 à 24 heures. Les symptômes neurologiques chez toutes ces victimes ont été des tremblements (16 cas), des vertiges (16 cas), des troubles visuels (8 cas), des céphalées (5 cas), des sueurs (4 cas), un syndrome associant trismus, gêne à la déglutition et hypersialorrhée (3 cas d'un même foyer), des myalgies ou courbatures dans 4 cas. Tous les symptômes ont été résolutifs en quelques heures. Les signes digestifs chez un tiers des victimes comportaient des nausées (6 cas), vomissements (3 cas), douleurs abdominales (4 cas), diarrhée (3 cas) et les tests biologiques hépatiques étaient normaux. Neuf victimes sont restés au domicile, 16 ont consulté le généraliste ou les urgences hospitalières, trois ont été hospitalisées (2 cas 1 jour, 1 cas 2 jours).

Seules les morilles ont été incriminées sans association à d'autres champignons. Les morilles ont été cueillies fraîches en avril et mai dans tous les cas sauf deux victimes ayant consommé des morilles en bocal du commerce. Seuls 4 cas ont eu une confirmation mycologique de *Morchella esculenta*. Dans un tiers des cas les morilles étaient peu cuites ; une grande quantité était ingérée dans 14 cas, lors d'un repas unique de 2 assiettes (5 cas), ou après la consommation de morilles à 2 repas consécutifs (9 cas).

Conclusions :

Cette étude a les limites d'une enquête rétrospective où les cas ne sont pas documentés de façon homogène. Les signes neurologiques sont restés mineurs ou modérés et rapidement résolutifs. Il apparaît de cette synthèse que deux repas successifs de morilles, ou l'ingestion d'une grande quantité en prise unique, et peut être une cuisson insuffisante sont à l'origine de ce syndrome. Plusieurs cas de syndromes cérébelleux sans gravité ont été rapportés après ingestion de morilles en Espagne et en Allemagne [1, 2, 3]. Seule une étude prospective nationale permettrait de préciser les facteurs de risque d'apparition de ce toxidrome neurologique mineur après consommation de morilles, et l'identification des espèces responsables.

[1] Nothnagel P. Gesundheitliche Störungen nach Morchelgenuss. Mykol Mitt 1962; 6: 32-33.

[2] Piqueras J. La toxicidad de las colmenillas (*Morchella* sp.). Lactarius 2003; 12: 83-87.

[3] Pfab R, Habert B, Kleber JJ, Gerber G, Zilker T. Cerebellar symptoms after consumption of edible morels (*Morchella conica*, *Morchella esculenta*). Clin Toxicol 2007; 45 (4): 343.

Transplantation hépatique chez une enfant après intoxication par l'amanite des dunes

L.Lagarce¹, D. Habes², A.Monteiro-Rodrigues¹, P.Harry¹

¹Centre Antipoison-toxicovigilance CHU 4 rue Larrey 49933 Angers cedex 9

²Service d'Hépatologie pédiatrique Hôpital de Bicêtre, 78 av du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Introduction : Parmi les causes d'intoxications par les champignons, la confusion par des amateurs pensant bien les connaître est fréquente et peut avoir des conséquences graves comme le montre le cas présenté ici.

Cas clinique : Le 17 octobre 2005 deux enfants de 2 ans et 4 ans ingèrent lors du repas de midi des champignons identifiés par l'entourage comme étant des bolets des dunes.

Douze heures plus tard apparition de troubles digestifs (vomissements et douleurs abdominales). Le lendemain apparition d'une diarrhée glairo-sanglante motivant une consultation aux urgences. A l'admission la plus grande présente une déshydratation avec diurèse conservée. Une cytolyse hépatique avec insuffisance hépatocellulaire est mise en évidence (ASAT 2600 UI/L, TP 38% et facteur V 10%). Un traitement par N-Acetylcystéine et Pénicilline G est alors instauré et l'enfant est transférée en réanimation le 19 octobre où elle arrive dans un état d'encéphalopathie stade II. Le traitement est poursuivi avec adjonction de syllimarine. Le lendemain apparition de troubles métaboliques avec acidose lactique et hyperammoniémie (140 $\mu\text{mol/l}$) motivant la mise sous hémofiltration.

Le 23 octobre : transplantation hépatique par don parental. Evolution clinique initialement favorable et amélioration du bilan hépatique. Thrombose de l'artère hépatique peropératoire avec cholangiopathie ischémique évolutive secondaire.

L'examen anatomopathologique du foie explanté retrouve 98% de nécrose. Le dosage des amanitines n'a pas été réalisé en dépit des conseils réitérés du CAP.

L'évolution est marquée par l'apparition d'une cavité biliaire et plusieurs épisodes de cholangite.

En septembre 2007 persistance d'une cytolyse et d'une dilatation des voies biliaires avec cholestase.

L'enfant la plus jeune, qui avait juste goûté au plat, a présenté une cytolyse hépatique (ASAT UI/l, ALAT 1359 UI/L, TP 60%) d'évolution favorable sous N-Acetylcystéine, Pénicilline G et Syllimarine.

Conclusion : L'identification du champignon n'a pas pu être réalisée de façon précise mais d'après l'interrogatoire de la famille il pourrait s'agir d'amanite des dunes (*Amanita dunensis*). Celle-ci est réputée mortelle d'après le fichier de la Société Mycologique de France. Ce champignon pousse sur le littoral atlantique dans le sable près des pins et des chênes verts. Il peut être confondu avec l'agaric des dunes (*Agaricus devoniensis*) qui est comestible ou avec l'agaric jaunissant des dunes encore appelé agaric des sables (*Agaricus menieri*) qui peut entraîner des troubles digestifs.

Le bolet des dunes (*Gyrosorus ammophilus*) présente un aspect macroscopique tout à fait différent. Il ne doit pas être consommé car il peut induire des syndromes résinoïdiens.

Drogues de rue, drogues festives. Nouveaux usages, nouveaux risques

J. Arditti, JH. Bourdon

Les substances retrouvées dans l'espace rue et l'espace festif sont très variées en ce qui concerne la composition chimique, la forme, le mode d'administration et les effets pharmacologiques. Depuis 1999, à l'initiative de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) et en relation avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), un système de collecte d'échantillons dans ces différents espaces, SINTES (Système National d'Identification des Toxiques Et Substances) a été mis en place. De 1999 à 2004 ce sont les échantillons vendus pour de l'Ecstasy qui ont été collectés et analysés, les dérivés de la phényléthylamine étaient les plus fréquents, puis de nouvelles familles chimiques sont apparues les dérivés de la tryptamine et tout récemment, les dérivés pipérazinés. Un grand nombre de ces comprimés comporte des logos. De nombreuses spécialités pharmaceutiques possédant un logo attractif ont été déviées de leur utilisation et vendues comme Ecstasy. (Célestène®, Célestamine®, Nivaquine®, Effexor®...).

De 2005 à 2007 de collecte a concerné les échantillons de cannabis, de cocaïne, d'héroïne, ce qui a permis d'une part de préciser les concentrations en principe actif des échantillons circulant en France, d'autre part de répertorier les fraudes.

Compte tenu de la diversité des substances vendues dans ces deux espaces, les cliniciens sont très régulièrement confrontés à des patients intoxiqués présentant des signes cliniques atypiques.

Le diagnostic est parfois difficile à réaliser, et l'aide que peut apporter le laboratoire de toxicologie pour identifier les substances en cause est souvent différée en raison des moyens spécifiques et sensibles à mettre en œuvre pour identifier les substances en cause

Addiction, nouveaux usages, nouveaux risques : Aspects analytiques dans l'urgence

V.Dumestre-Toulet¹, P.Mura²

¹ Laboratoire Toxgen , 33100 Bordeaux

² Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Service de Toxicologie et pharmacocinétique

Les nouvelles tendances récréatives, avec usage d'alcool, de stupéfiants et parfois de médicaments psychoactifs, sont en recrudescence. Des fêtes très alcoolisées associées à un usage de cannabis, et à d'autres produits peuvent être à l'origine d'intoxications pour lesquelles le laboratoire est sollicité autant dans le but d'une prise en charge clinique que pour des suites médico-légales.

Les produits en cause sont divers et il est établi que dans de nombreux cas, en particulier lors des fêtes, la poly-consommation est d'usage. Ils agissent rapidement et ont des demi-vies d'élimination souvent courtes d'où la difficulté de leur mise en évidence.

Les affaires de soumission chimique dont la fréquence est largement sous-estimée surviennent fréquemment dans ce cadre. L'AFSSAPS rappelle aux cliniciens et urgentistes dans sa lettre de juillet 2005 les différentes circonstances où un cas de soumission chimique doit être suspecté et la conduite à tenir,

C'est dans ce contexte que les auteurs, à partir de leur expérience d'Expert judiciaire et de Toxicologue hospitalier, chef de service d'un laboratoire effectuant des urgences présenteront une synthèse des différents éléments indispensables à une analyse toxicologique en urgence, ou à posteriori.

Trop souvent, les prélèvements biologiques ne sont pas correctement effectués lors de la prise en charge, ou trop tardivement, rendant difficile le diagnostic toxicologique. L'intérêt et la nécessité de prélèvements tels que le sang, les urines ou les cheveux sera étudié et comprendra l'information en terme de période d'exposition qu'apporte chacun de ces milieux ainsi que leur complémentarité. L'aspect médicolégal et une éventuelle judiciarisation de la situation seront également abordés.

Les différentes analyses susceptibles d'être réalisées en urgence 24h/24 afin d'étayer le diagnostic et la prise en charge clinique seront présentées. La méthodologie la plus souvent utilisée dans ce contexte est l'immunochimie, dont il convient de connaître les limites. En effet, de nombreuses substances addictives aujourd'hui présentes sur le marché clandestin ne sont pas décelables par cette méthodologie. Par ailleurs, le risque de résultats faussement positifs ou faussement négatifs est loin d'être négligeable. Pour toutes ces raisons, les résultats de ces analyses faites dans l'urgence devront être confirmés par des méthodes séparatives, le plus souvent chromatographiques.

En conclusion, la grande variété des produits d'addiction avec l'apparition incessante de nouvelles « drogues », l'utilisation de plus en plus fréquente de substances à demi-vie courte voire très courte, l'augmentation de la poly-consommation constituent régulièrement de nouveaux challenges pour les toxicologues analystes. Au final, il s'agit d'un véritable moteur de l'évolution des technologies et des pratiques dans les laboratoires.

Soumission chimique en Maison d'Arrêt : importance de l'analyse des phanères par LC-MS/MS et GC-MS/MS

M. Deveaux, A. Lenoan, M. Chèze, G. Pépin

Laboratoire TOXLAB, 75018 Paris

Introduction. La soumission chimique est l'administration d'une substance psychoactive à l'insu d'une victime dans le but de lui nuire (vol, viol). Le nombre de cas déclarés est en constante augmentation. Ce phénomène n'épargne pas un milieu aussi fermé que les maisons d'arrêt, et nous décrivons 2 cas.

Patients et méthodes.

Cas #1 : un détenu constate qu'il a été violé, présente une amnésie anormale et pense donc avoir été drogué à son insu. Seul un prélèvement de phanères a pu être envisagé un mois après les faits : en l'absence de cheveux et de poils pubiens, seuls des poils de barbe de 2,5 cm ont pu être prélevés.

Cas #2 : après avoir mangé et fumé avec ses co-détenus, il perd conscience et se réveille pendant qu'il est violé. Il ne reprend pleinement conscience que 12 heures après. En l'absence de cheveux, deux prélèvements successifs de poils pubiens (2 cm) ont été effectués un, puis deux mois après les faits.

Les phanères ont été lavés au dichlorométhane, séchés puis analysés sans segmentation après broyage : incubation une nuit dans du tampon à pH 7,6 avec un étalon interne deutéré, puis extraction par le mélange dichlorométhane/éther. Les recherches et dosages ont été effectués par chromatographie liquide haute pression couplé à la spectrométrie de masse en tandem avec electrospray et triple quadropole (LC-ESI-MS/MS), ainsi que par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS).

Nous avons utilisée cette approche originale développée au laboratoire pour la recherche et le dosage de la quarantaine de molécules actuellement recherchées dans le cadre de la soumission chimique.

Résultats.

Cas #1 : des benzodiazépines (nordazéпам, oxazéпам et bromazéпам) ont été retrouvées, à des concentrations compatibles avec le traitement médical de la victime (Séresta®, Lexomil®). La concentration de zolpidem dans la barbe (2,3 ng/mg) était compatible avec une administration ponctuelle. Cette molécule ne correspond pas à un médicament pris ou prescrit à la victime. Elle a donc pu être la cause de l'endormissement et de l'amnésie antérograde.

Cas#2 : de la cocaïne et des cannabinoïdes (THC, cannabinoł, cannabidiol) ont été retrouvés à des concentrations compatibles avec des consommations régulières pendant les 5 à 6 derniers mois. En revanche, nous avons retrouvé de la buprénorphine (1 pg/mg) dans chacun des deux prélèvements successifs de poils pubiens, alors que ce médicament ne lui était pas prescrit et qu'il n'en consommait pas. Ses co-détenus en possédaient et ils ont avoués plus tard l'avoir mélangé au tabac fumé par la victime. La buprénorphine (Subutex®) a pu être la cause des effets fortement sédatifs chez un individu n'ayant jamais consommé d'opioïdes.

Conclusion. L'interprétation des concentrations de psychotropes dans les poils de barbe est plus délicate que dans les cheveux, car il ya une forte majorité de poils en phase télogène (activité métabolique ralentie). Il faut remarquer que la buprénorphine n'est que très rarement utilisée en soumission chimique. Grace à l'analyse systématique des phanères (cheveux, poils pubiens, barbe) par LC-MS/MS et GC-MS/MS, la preuve analytique d'une soumission chimique s'est considérablement améliorée.

Ingestion accidentelle d'ammoniaque dans les milieux toxicomanes

L. Lagarce, A. Monteiro-Rodrigues, P. Harry

Centre Antipoison - Toxicovigilance, CHU, 4 rue Larrey 49933 Angers cedex 9

Introduction : L'ammoniaque est utilisée par les toxicomanes pour fabriquer du Crack à partir de la cocaïne. L'objectif de cette étude est d'analyser les cas d'ingestion d'ammoniaque pour évaluer la part de celles survenant dans le milieu toxicomane afin de voir s'il y a lieu de proposer des mesures de prévention.

Méthode : Les dossiers d'exposition à l'ammoniaque rapportés au CAP d'Angers entre le 01/01/2000 et le 30/08/2007 ont été extraits en interrogeant le SICAP. La totalité de ces dossiers ont été analysés afin d'évaluer les circonstances d'exposition et la gravité de ces intoxications.

Résultats : Quatre cent quarante cas d'exposition à l'ammoniaque ont été analysés dont 110 par voie orale (95 cas d'ingestion accidentelle). Parmi les ingestions, 23 sont survenues chez des toxicomanes avérés. Dans 10 cas un contexte de toxicomanie est suspecté. L'intoxication à l'ammoniaque dans le milieu toxicomane suspecté ou avéré représente 8% de tous les cas d'exposition à l'ammoniaque pour lesquels le CAP d'Angers a été sollicité. Dans tous ces cas la voie d'exposition est orale ou buccale et 7 cas sont survenus lors de rave party. Les intoxications par voie orale ou buccale dans un milieu toxicomane suspecté ou avéré représentent 35% des cas des cas d'ingestion accidentelle d'ammoniaque. La gravité est plus importantes lors des ingestions accidentelles chez des toxicomanes : gravité moyenne ou forte dans 39% des cas chez les toxicomanes avérés, dans 40% chez les toxicomanes suspectés et 6% dans les autres cas ($p < 0,05$).

Conclusion : La gravité significativement plus importante des intoxications chez les toxicomanes peut s'expliquer d'une part en raison de l'intoxication fréquente par de l'ammoniaque concentrée déconditionnée dans des récipients de boissons (bouteille d'eau, canette de bière par exemple) et d'autre part par les circonstances de l'exposition chez des patients étant parfois sous l'emprise d'autres substances toxiques. Le risque d'ingestion accidentelle d'ammoniaque déconditionnée, en particulier lors de rassemblement tels que les rave party, est important en raison du nombre de personnes présentes sur place et de l'état physique et psychique des participants. Des mesures de prévention et d'information sur ces lieux de rassemblements sont nécessaires.

Dans le cadre de la réponse téléphonique à l'urgence par les CAP il convient d'être particulièrement vigilants lors d'appel pour ingestion accidentelle d'ammoniaque et de rechercher systématiquement un contexte de toxicomanie car le risque d'intoxication grave est majoré.

Soumission chimique chez l'enfant et l'adolescent, l'importance des prélèvements.

V.Dumestre-Toulet¹, P. Kintz²

¹Laboratoire Toxgen, 33100 Bordeaux

²Laboratoire Chemtox, 67400 Illkirch

Introduction : Nous présentons ici plusieurs cas de discrimination entre une exposition unique et un usage répété de xénobiotiques psychotropes par l'analyse séquentielle des cheveux de sujets soumis chimiquement par un agresseur ou un parent.

Description des cas : Cas 1: Une jeune fille de 17 ans est victime d'un viol sur une aire d'autoroute après avoir absorbé un comprimé blanc. Cas 2: Une enfant de 5 mois décède à l'hôpital après absorption de méthadone. Cas 3: Deux garçons adolescents sont abusés sexuellement après avoir sniffé une poudre blanche qu'ils croyaient être de la cocaïne. Dans tous les cas il y a eu judiciarisation et des expertises toxicologiques ont été requises avec analyses de fluides biologiques et de cheveux afin de mettre en évidence les éventuelles substances absorbées et la durée d'exposition.

Méthodes : Des prélèvements de sang, d'urines, parfois de bile et de viscères ainsi que de cheveux ont été analysés selon les procédures habituelles du laboratoire. L'alcool est mesuré par CPG/IF, les stupéfiants et les médicaments psychoactifs sont recherchés par technique ELISA sur microplaques, CLHP/BD et CPG/SM dans les fluides biologiques. Les recherches de médicaments psychotropes ont été effectuées dans des segments de cheveux des victimes par CL-SM/SM ou CPG-SM/SM après incubation dans un tampon et extraction liquide/liquide en présence d'étalons internes.

Résultats : Cas 1: Le bromazépam (LEXOMIL®) a été identifié dans le sang à une concentration de 151 ng/ml, et dans les cheveux à des concentrations respectivement de 7,5 et 0,9 pg/mg dans les segments 0-2 cm et 2-4 cm. Cas 2: La méthadone est identifiée dans le sang et les urines avant le décès à des concentrations respectivement de 142 et 466 ng/ml et dans plusieurs segments de cheveux à des concentrations de 1, 1,6 et 2,3 ng/mg. Cas 3: Le 7 amino clonazépam (RIVOTRIL®) est identifié dans le sang, les urines et les cheveux aux concentrations respectives de 7 ng/ml, 58 ng/ml, 141 pg/mg pour l'un des garçons et de 10 ng/ml, 233 ng/ml, 336 pg/mg pour l'autre.

Conclusion : Plusieurs cas de soumission chimique avec du bromazépam et du clonazépam sont décrits dans la littérature avec des concentrations très faibles mesurées dans les cheveux. Des cas d'intoxications d'enfants avec de la méthadone sont également décrits. Dans les cas présentés, les analyses de cheveux étaient en faveur d'une exposition unique (cas 1 et 3) ou bien chronique (cas 2) infirmant ou confirmant les déclarations des victimes et/ou agresseurs présumés et éclairant ainsi l'enquête de Police.

L'auteur insiste sur l'importance des analyses de cheveux dans les cas de soumission chimique nécessitant des techniques ultrasensibles, non disponibles dans tous les laboratoires de toxicologie, mais accessibles par le biais d'une dualité d'Experts.

Utilisation de l'hydroxocobalamine lors des intoxications par les fumées d'incendie : Expérience de la brigade des sapeurs-pompiers de Paris pendant 8 ans

J.L. Fortin¹⁻², S. Waroux², J.P. Giocanti¹⁻², M. Ruttimann¹⁻³, L. Domanski¹⁻⁴, J.J. Kowalski².

1-Samu 25, CHU J. Minjoz, 3 bd Alexander Fleming, 25030 Besançon Cedex

2-Service médical, Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris, Bd de Port Royal, 75013 Paris

3-HIA Legouest, 27 bd de Plantières, 57998 Metz Armées

4-HIA Robert Picqué, BP 28, 351 route de Toulouse, 33998 Bordeaux Armées

Introduction :

L'hydroxocobalamine est utilisée comme antidote lors des intoxications cyanhydriques aiguës depuis près de 10 ans en France. Cette étude rétrospective montre l'expérience de son utilisation pendant 8 ans au sein du service médical d'urgence des sapeurs pompiers de Paris.

Méthodes :

L'étude porte sur une analyse rétrospective de 101 fiches médicales remplies sur les lieux mêmes du sinistre des patients intoxiqués gravement par les fumées d'incendie et ayant eu une administration pré-hospitalière d'hydroxocobalamine. Cette étude réalisée de 1995 à 2003, évalue l'intérêt de l'hydroxocobalamine lors des arrêts cardiaques, lors des états de chocs hémodynamiques, lors des états de coma induit par l'intoxication cyanhydrique aiguë.

Résultats :

Sur les 101 patients ayant bénéficié d'une administration d'hydroxocobalamine : 30 ont survécu, 42 sont décédés (17 sur les lieux-mêmes du sinistre, 25 dans les services de réanimation polyvalente), le devenir de 29 patients demeure non connu.

Parmi les 101 patients, 38 patients ont été trouvés en arrêt cardio-circulatoire, 21 (55,3%) patients ont retrouvés une activité cardio-circulatoire lors de la réanimation initiale comprenant l'administration d'hydroxocobalamine.

12 patients ont été trouvés avec un état de choc hémodynamique ou en collapsus (tension systolique < 90 mm de Hg), 9 (75%) patients ont retrouvé une tension systolique normale 30,6 minutes après le début de l'administration IV d'hydroxocobalamine.

18 patients n'ont bénéficié d'aucune administration de médicaments sédatifs ou anesthésiques. L'état neurologique s'est amélioré chez 9 de ces patients après administration d'hydroxocobalamine (évolution du score de Glasgow de 7,9 à 8,5), pas d'amélioration chez 8 patients, et le score de glasgow final n'a pas été renseigné chez un des patients. (66 patients n'ont pu être évalués compte tenu de l'utilisation de drogues anesthésiques ou sédatives, et 17 patients sont décédés immédiatement).

Une coloration rouge foncé des urines a été notée chez 5 patients et une coloration tégumentaire a été notée chez un patient.

Conclusion :

L'hydroxocobalamine montre une efficacité certaine pour les patients victimes d'intoxication cyanhydriques aiguës lors des arrêts cardiaques, des collapsus et dans une moindre mesure sur les altérations de l'état de conscience. Au prix d'effets secondaires minimes, elle a montré une excellente tolérance clinique et biologique.

Administration accidentelle intrathécale de vindésine : à propos des 2 premiers cas mortels

P. Nisse¹, J. Charpentier⁴, F. Dubois², S. Deheul^{1,3}, M. Mathieu-Nolf¹,

¹Centre antipoison – ²Neurochirurgie – ³Centre régional de pharmacovigilance - CHRU de Lille. ⁴Réanimation médicale, hôpital Cochin – Paris

La vindésine est une vinca-alkaloïde utilisée dans le traitement de certaines leucémies et lymphomes. Son administration se fait par voie IV stricte. Nous rapportons les 2 premiers cas mortels d'administration accidentelle intrathécale de Vindésine.

Cas 1 : Une femme de 24 ans, porteuse d'un lymphome non hodgkinien reçoit 3,2 mg de vindésine par voie intrathécale (IT). Une ponction évacuatrice de 40 ml de LCR est pratiquée suivie d'un rinçage au Ringer Lactate® (RL). Elle présente des douleurs intenses aux membres inférieurs, une atteinte sensitivo-motrice, des paresthésies. A J4, une paraplégie flasque bilatérale avec aréflexie rotulienne et achilléenne. A J10, la paralysie ascendante atteint les membres supérieurs. La patiente décèdera à J45.

Cas 2 : Un homme de 45 ans, atteint d'un lymphome B à grandes cellules reçoit la dose de vindésine en IT ; il présente une agitation, des douleurs aux membres inférieurs, des paresthésies ascendantes. Un rinçage/lavage du LCR est pratiquée sur place, complété par une dérivation lombaire externe posée en neurochirurgie. Des folates sont administrés en IV. A J2, l'atteinte neurologique est importante et s'étend aux membres supérieurs dès J4. A J7, le patient est tétraplégique, Glasgow 3. EEG et IRM confirment l'importance de l'atteinte cérébrale. Il décède à J21.

Discussion :

La neurotoxicité de la vindésine en IV est connue: atteinte du système neurovégétatif, neuropathies périphériques (aréflexie ostéo-tendineuse, paresthésies). Céphalées et convulsions sont rares. La chronologie est identique dans les deux cas: douleurs quasi immédiates, myalgies, paresthésies ascendantes aux membres inférieurs, atteinte de la sensibilité et aréflexie ostéotendineuse. L'atteinte neurologique s'étend aux membres supérieurs aboutissant à une tétraplégie flasque avec coma et atteinte respiratoire d'origine neurovégétative et au décès. La vindésine est responsable d'une démyélinisation irréversible de la substance blanche. En l'absence de protocole spécifiquement établi pour la vindésine, nous avons proposé l'évacuation immédiate d'une partie du LCR et de compléter le LCR retiré par l'équivalent en solution de RL suivie par une irrigation rinçage du LCR par une perfusion continue de RL associée à l'administration orale ou intraveineuse d'acide glutamique, d'acide folique et de pyridoxine. L'évolution n'a malheureusement pas été favorable dans ces deux cas mais la ponction évacuatrice n'a pu être immédiate. Ces 2 accidents sont survenus au décours de séances de chimiothérapie combinant l'administration intraveineuse et intrathécale d'agents anticancéreux et de corticoïdes. La préparation de plateau contenant l'ensemble des seringues pour les deux voies d'administration est la principale source d'erreur. La prévention pourrait commencer par veiller à ne jamais présenter sur un même plateau les préparations destinées à la voie intrathécale avec d'autres préparations notamment pour intraveineuse, mesure simple et peu coûteuse. Elle peut aussi passer par la conception d'une seringue spécifique dédiée aux injections intrathécales ou le marquage explicite de la voie d'administration directement sur la seringue. L'administration fractionnée et différée dans le temps des chimiothérapies sur la journée est aussi une mesure préventive mise en place dans certains services d'oncologie.

Conclusion : Le risque d'erreur de voie d'administration des vinca-alkaloïdes reste une préoccupation importante en milieu hospitalier. Il convient de mettre en place des procédures préventives car les conséquences peuvent être fatales.

Efficacité et tolérance du sérum FAV-Afrique après envenimation par Echis Pyramidum.

A. Benois, F. Petitjeans, J. Maslin, H. Sergent.

Service de réanimation, GMC Bouffard, SP 85024 00812 Armées Djibouti.

Introduction. Les morsures de vipères type Echis provoquent des troubles hémorragiques, inflammatoires, nécrotiques, et seraient responsables de 25 000 décès par an en Afrique. Les venins de Vipéridés sont riches en enzymes de spécificités variables agissant de façon complexe sur la coagulation. L'immunothérapie par fragments F(ab')₂ d'immunoglobulines équine purifiées antivenimeuses polyvalentes (Echis-Bitis-Naja-Dendroaspis) est le traitement étiologique visant à neutraliser le toxique. Nous avons étudié la cinétique de l'hémostase, l'évolution clinique et la tolérance de l'immunothérapie antivenimeuse.

Méthode. Etude prospective sur un an incluant tous les patients mordus et envenimés. Recueil des données démographiques et caractéristiques de l'envenimation. Ont été mesurés à H0, H4, H8, H12, H24, H48 : temps de prothrombine (TP), TCA, fibrinogénémie, numération des plaquettes, taux d'hémoglobine. Après corticothérapie (solumédrol : 1 mg/kg), 20 ml de sérum FAV- Afrique (institut Pasteur) ont été administrés par perfusion intraveineuse lente et 10 ml ont été renouvelés éventuellement toutes les 4 heures si TP < 50% ou TCA > 1,5T, en cas d'hémorragie ou d'extension de l'œdème. Résultats exprimés en moyenne ± ds.

Résultats. 22 patients inclus, d'âge moyen : 25 ± 14 ans, IGS II : 10 ± 5,2, et délais d'envenimation : 22 ± 21 heures. Toutes les envenimations étaient de grade 3 avec une atteinte de la coagulation à l'entrée : TP (%) : 15 ± 16, TCA (sec) : 111 ± 59, fibrinogène indosable mais pas de thrombopénie. La dose moyenne de sérum administrée a été de 30 ± 10 ml pour obtenir la correction de l'hémostase en 8 ± 4 h. 72 % des patients présentant une coagulopathie n'ont pas saigné, et 6 patients ont présenté une hémorragie : un hémothorax, une hémoptysie, deux gingivorragies, deux saignements au niveau de la morsure. 3 patients ont été transfusés. Une complication sévère avec nécrose extensive du membre mordu. Tous les patients ont eu un œdème ± extensif. Aucun décès. Pas de complication jugée liée à l'administration de sérum. Durée moyenne d'hospitalisation : 5 j.

Conclusion. Le syndrome de défibrination est sévère et signe la gravité de l'envenimation. La sérothérapie par fragments F(ab')₂ d'immunoglobulines équine antivenimeuses polyvalentes est efficace et bien tolérée, en restaurant rapidement les troubles de l'hémostase même en cas de retard thérapeutique. La dose nécessaire est déterminée par la gravité des symptômes, leur évolution, et le suivi régulier du bilan d'hémostase. Un délai de 4 heures de renouvellement d'administration peut être proposé jusqu'à correction de l'hémostase. L'accessibilité, la disponibilité et le coût du sérum restent des freins importants à leur mise en œuvre dans les pays en voie de développement.

Syndrome de « tako-tsubo » dans le décours d'une intoxication aiguë par nortriptyline

P. Hantson, S De Roock

Cliniques St-Luc, Centre de Toxicologie clinique, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Introduction. Le syndrome de « tako-tsubo » se rapporte au ballonnement apical du ventricule gauche observé lorsqu'une ventriculographie est effectuée chez des patients présentant des modifications électrocardiographiques compatibles avec un syndrome coronarien aigu, une élévation modérée des marqueurs cardiaques, mais par contre des artères coronaires normales à l'angiographie.

Observation. Une patiente de 54 ans est adressée au service des urgences après une intoxication volontaire par antidépresseurs tricycliques. La patiente est fumeuse (60 unités/paquet/année). Elle aurait ingéré 1000 mg de nortriptyline 8 heures avant l'admission. L'examen clinique objective : GCS 8/15, fréquence cardiaque 61/min, pression artérielle 159/110 mm Hg. La patiente est intubée rapidement pour protection des voies respiratoires. L'ECG d'admission montre une tachycardie sinusale (114/min), avec un intervalle QRS de 146 msec. L'administration de 200 mmol de bicarbonate ramène cet intervalle à 112 msec. Il existe une augmentation très limitée de la troponine I à 0.23 ng/ml (< 0.06). La concentration sérique de nortriptyline est de 858 ng/ml. La situation hémodynamique reste stable, la patiente est extubée vers la 12^{ème} heure. Au moment de son transfert à l'étage, 44 heures après l'intoxication, elle se plaint d'une douleur thoracique suggestive d'une étiologie cardiaque. L'ECG montre des ondes T profondément négatives en D1, D2, D3, AVF et de V1 à V6. L'intervalle QRS est de 106 msec. L'échocardiographie montre une akinésie apicale avec une fonction systolique ventriculaire gauche légèrement altérée. La coronarographie est normale et la ventriculographie est compatible avec un ballonnement apical du VG ou syndrome de « tako-tsubo ». Il n'y a pas de dénivellation de CK-MB ou de troponine I. La patiente reçoit 160 mg d'acide acétylsalicylique et 5 mg de bisoprolol. L'examen par résonance magnétique cardiaque est normal à J8. Les anomalies ECG commencent à régresser après 5 semaines.

Discussion. Le syndrome de « tako-tsubo » est une variante de syndrome coronarien aigu. Son mécanisme est encore imparfaitement compris. L'hypothèse la plus souvent évoquée est celle d'une hyperstimulation adrénergique qui produirait une sidération myocardique transitoire (par lésion cellulaire directe, par spasme épicardique...). Les artères coronaires sont normales, ce qui cependant n'exclut pas formellement la formation transitoire d'un thrombus ou le détachement d'une micro-plaque d'athérome. Ce syndrome a initialement été décrit dans la population japonaise avec une prédominance féminine, habituellement dans des situations de stress intense. Il n'est qu'exceptionnellement rapporté dans le décours d'intoxications. Les anomalies ECG sont fréquentes dans les intoxications par antidépresseurs tricycliques. Il existe des descriptions d'anomalies ECG ou de modifications des marqueurs cardiaques dans ce contexte, mais aucune ne correspond réellement au syndrome mentionné. Il existerait dans les intoxications par antidépresseurs tricycliques une possible majoration des catécholamines circulantes ; la nortriptyline pourrait également diminuer le flux sanguin coronarien. Le pronostic de ce syndrome est habituellement excellent, même si la récupération totale de la fonction ventriculaire peut prendre de 2 à 4 semaines. Les patients doivent se voir appliquer la prise en charge d'un syndrome coronarien aigu.

RESUMES DES COMMUNICATIONS ORALES

VENDREDI 07 DECEMBRE 2007

Nanoparticules et Santé

Pr Patrick BROCHARD

Laboratoire Santé Travail Environnement – EA3672 – Université Victor Segalen Bordeaux 2

On définit de manière conventionnelle les nanoparticules (NP) comme toute particule de diamètre inférieur à 100 nanomètres. Elles existent spontanément dans la nature provenant de feux de biomasse, de l'activité volcanique ou d'érosion éolienne. Elles sont également générées comme sous produit d'activités humaines impliquant des phénomènes de combustion (fumée de cigarettes, émissions des moteurs à explosion, émission à l'intérieur des lieux de résidences lors des activités de cuisine ou de chauffage, émission dans l'air extérieur liée aux activités industrielles). Plus récemment les chimistes ont fabriqué des NP, dans le cadre des nanotechnologies, du fait des propriétés physico-chimiques exceptionnelles acquises par la matière condensée en particule de très petite taille.

Ce sont ces NP manufacturées intentionnellement qui ont fait l'objet de nouvelles évaluations toxicologiques depuis ces dix dernières années.

L'objectif de cette revue est de reprendre les principaux résultats obtenus à ce jour, tant au niveau des modèles *in vitro* qui permettent de mieux cerner les mécanismes d'action moléculaire de ces NP au niveau cellulaire, que les modèles *in vivo* (en particulier les modèles par inhalation) qui permettent d'évaluer l'impact tissulaire respiratoire et systémique. Les principaux résultats confirment la plus grande réactivité biologique des particules de taille nanométrique par rapport à des particules de même composition mais de taille micronique (carbone, dioxyde de titane, ...).

Les effets observés sont liés d'une part à une activation des récepteurs membranaires type EGFR, des voies de signalisation sous-jacentes (MP kinases) et la surexpression des gènes conduisant à la production de cytokines pro inflammatoires, et d'autre part la formation d'espèces activées de l'oxygène (radicaux libres présents à la surface des particules ou générées par réaction avec des molécules endogènes riches en fer). Ces événements semblent facilités par la pénétration de ces particules par des mécanismes différents de la phagocytose. La résultante au niveau tissulaire est l'apparition d'une réaction inflammatoire. Ces phénomènes observés au niveau des lieux de déposition des particules peuvent également s'observer à distance du fait de leur translocation. Sont particulièrement visés par cette réponse systémique, le système cardio vasculaire et le système nerveux central. De ces observations, il est possible d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse cellulaire et tissulaire aux NP : la biopersistance, la surface spécifique et la réactivité chimique des NP sont les trois facteurs les plus déterminants. Un paramètre supplémentaire est la forme de certaines nanoparticules comme les nanotubes de carbone qui peuvent atteindre plusieurs microns de longueur et sont susceptibles, dans ces conditions, d'entraîner également « un effet fibre » bien décrit avec des fibres minérales naturelles comme la variété chrysotile de l'amiante.

A ce jour, il n'existe aucune donnée chez l'homme concernant des NP manufacturées. Les seules données disponibles concernent les effets de la fraction ultra fine de la pollution atmosphérique. Néanmoins ces données ne peuvent être extrapolées simplement aux NP manufacturées du fait des nombreux xénobiotiques adsorbés à leur surface.

Au total, il existe une réponse biologique suffisamment reproductible pour évoquer un danger. En revanche, il est impossible à ce jour de faire une évaluation de risque chez l'homme.

Cet ensemble d'informations est néanmoins suffisant pour activer le principe de précaution en demandant de prendre des mesures qui ont fait l'objet de recommandations lors de deux synthèses faites en 2006 par le Comité de Prévention Précaution du Ministère de l'Ecologie et de l'Environnement Durable et de l'AFSSET.

Implication des stupéfiants en milieu professionnel et réglementation actuelle.

Catherine Nisse

Département de Médecine et Santé au Travail. CHRU-Université de Lille 2.

L'augmentation de la consommation des stupéfiants qui concernait initialement une population marginale n'épargne plus le monde du travail. En France, les données chiffrées relatives aux toxicomanes professionnellement insérés, ou à l'impact de la toxicomanie dans l'entreprise sont peu nombreuses. Aux USA il a été estimé que 70 % des usagers de drogues illicites étaient salariés. Tous les secteurs d'activités sont concernés, cependant, il semble que les consommations soient plus fréquentes ou plus importantes chez des travailleurs affectés à des postes à risque ou à forte contraintes (métiers de sécurité, transports, poste à forte responsabilité). Ainsi une étude réalisée en 1995 montrait parmi près de 2000 salariés du Nord-Pas de Calais un test urinaire positif à au moins une substance psychoactive chez 17,5% des participants, et chez 40 % des salariés occupant des postes de sécurité/sureté. L'usage de ces substances est également variable selon le statut socioprofessionnel : les chômeurs ont une expérimentation plus fréquente de la cocaïne et des médicaments psychotropes, le cannabis est surtout expérimenté parmi les professions intermédiaires et intellectuelles supérieures et chez les artisans, les stimulants et médicaments psychotropes sont particulièrement consommés par les cadres et professions intellectuelles supérieures.

Les troubles de la coordination, des perceptions sensorielles, du jugement, de la vigilance, de la perception du risque qui peuvent résulter de la consommation de stupéfiants, contribuent à l'augmentation de l'accidentalité, en particulier aux postes de sécurité. La part des accidents de travail attribuable à la prise de ces substances est difficile à évaluer, elle pourrait atteindre 15 à 20 % des accidents (drogues psychoactives, alcool compris).

Par ailleurs, l'absentéisme, l'instabilité, la désinhibition, les conduites inadaptées, irrespectueuses ou conflictuelles, la baisse des performances peuvent avoir un impact sur l'organisation, la productivité, l'économie de l'entreprise.

Des travaux surtout étrangers ont montré l'impact positif, mais variable selon les secteurs d'activité, des campagnes de dépistage et de prévention.

D'un point de vue réglementaire, la loi française réprime l'usage et le trafic des stupéfiants.

Au sein de l'entreprise, l'employeur a une obligation de sécurité qui lui impose d'évaluer et prévenir les risques. Il a la responsabilité de fixer les règles de fonctionnement et de sanctionner le non respect de la réglementation relative à l'hygiène et à la sécurité. Il dispose d'un pouvoir disciplinaire concernant les faits consécutifs à la consommation de stupéfiants (mais non la consommation elle-même). Le salarié a une obligation de sécurité, et en cas de manquement il s'expose à la sanction disciplinaire et engage sa responsabilité pénale. Le médecin du travail a un rôle primordial dans la détermination de l'aptitude à un poste de travail et dans le dépistage d'affections dangereuses pour l'entourage. Il est le seul habilité à déterminer les examens complémentaires nécessaires à la formulation de son aptitude, et il se doit d'en informer le salarié.

Le dépistage systématique de stupéfiants en milieu professionnel ne peut se justifier. Le règlement intérieur doit prévoir l'usage possible de tests de dépistage qui ne peuvent concerner que les postes de sécurité et de sureté. Les salariés sont préalablement informés par le médecin du travail de la nature du test. Des conditions d'aptitude particulières existent dans la marine, l'aviation, le réseau ferré national, et concernant les transporteurs routiers.

L'impact de la consommation de stupéfiants est une préoccupation grandissante en milieu professionnel, des plans de lutte contre l'addiction ont été mis en place (plan MILDT, plan gouvernemental addiction). Le cadre juridique actuel reste cependant insuffisant.

Implication des psychotropes licites et illicites dans les accidents de travail. Etude de prévalence sur les cas survenus entre 2004 et 2006

J. Arditti¹, M. Glaizal¹, V. Dumestre-Toulet², H. Eysseric³, C. Ganiere⁴, J-M. Gaulier⁵,
M-H. Ghysel⁶, J-P. Goullé⁷, M-F. Kergueris⁴, P. Kintz⁸, L. Labat⁹, I. Morel¹⁰, G. Pepin¹¹,
M. Perrin¹², I. Ricordel¹³, M-T. Thevenot¹⁴, A. Turcant¹⁵, P. Visinoni¹⁶, P. Mura¹⁷

¹CEIP Marseille ; ²TOXGEN, Bordeaux ; ³CHU Grenoble ; ⁴CHU Nantes ; ⁵CHU Limoges ;
⁶LPS Lille ; ⁷CHU Le Havre ; ⁸CHEMTOX, Illkirch ; ⁹CHU Lille ; ¹⁰CHU Rennes ;
¹¹TOXLAB Paris ; ¹²IRCGN Rosny-sous-bois ; ¹³INPS Paris ; ¹⁴LPS Lyon ; ¹⁵CHU Angers ;
¹⁶LPS Toulouse ; ¹⁷CHU Poitiers.

Introduction : L'implication des psychotropes licites et illicites dans les accidents de travail a été peu étudiée. Une étude de prévalence rétrospective sur les années 2004, 2005 et 2006 concernant ce phénomène a été réalisée.

Méthodes : Le recueil des cas auprès des laboratoires volontaires s'est fait au moyen d'une fiche anonyme précisant : la date, le département, le type (mortel/corporel) et les circonstances de l'accident ; le sexe, l'âge et la branche professionnelle de la victime ; l'identification et la concentration sanguine des substances psycho-actives retrouvées. Les fiches transmises par les participants ont été saisies et exploitées sous le logiciel Access®.

Résultats : 19 laboratoires ont participé à l'étude, transmettant au total 176 fiches incluses dans l'étude. 114 (65%) concernent des accidents mortels et 56 (32%) des accidents corporels (6 non renseignés). Environ 2/3 des circonstances rapportées (60/93) sont des chutes, des écrasements ou des accidents de circulation.

Les victimes sont à 97% des hommes (171 vs 4 femmes, 1 non renseigné), et leur âge moyen est de 38,8 ans (Hommes 38,9 ans, Femmes 27 ans). La branche professionnelle, parfois imprécise, n'est indiquée que dans 41% des cas. Le « Bâtiment et Travaux Publics » en représente près d'un tiers (23/73).

La recherche toxicologique est positive dans 32% des cas (41% des accidents corporels et 30% des mortels). Les substances les plus retrouvées sont l'éthanol avec 32 cas (18,2%) dont 23 >0,5g/l et le cannabis avec 20 cas (11,3%) dont 3 associés à l'éthanol (2 >0,5g/l). Dans 7 cas (4%), des médicaments psychotropes ont été retrouvés (2 associés à l'éthanol), et les 4 cas d'opiacés concernaient tous la morphine (1 associé au cannabis).

Les victimes positives au cannabis sont plus jeunes (moyenne 26,8 ans vs 38,6 pour l'éthanol, 45,5 pour les médicaments psychotropes et 40,5 ans pour ceux sans substance retrouvée).

Conclusion : L'alcool et le cannabis sont retrouvés dans une part significative des accidents du travail. Les résultats de cette étude nous invitent à poursuivre ce travail, en réalisant une étude cas-témoins afin de pouvoir mieux préciser le sur-risque d'accidents du travail lié à un usage récent de substances psychoactives licites et illicites. Par ailleurs, un tel constat apporte la preuve de la nécessité de légiférer dans ce domaine.

Toxicomanies en milieu professionnel : quelles stratégies adopter ?

Patrick Mura

Service de Toxicologie et Pharmacocinétique, Centre Hospitalier Universitaire, Poitiers

En 2006 selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, il y eu en France 537 accidents mortels du travail, 46596 accidents avec incapacité permanente et 700772 accidents avec arrêt de travail. Parallèlement, la consommation de stupéfiants a augmenté en France de manière très importante au cours de la dernière décade et on compte actuellement plus de 4 millions de consommateurs de cannabis. Il est bien établi aujourd'hui que la consommation de ces substances psychoactives illicites présente des risques majeurs pour la santé des consommateurs, mais également des risques pour autrui. Cela est vrai pour la conduite automobile après usage de stupéfiants et c'est pourquoi une législation spécifique a vu le jour en 2003. Certaines études récentes ont également montré un lien entre la survenue d'accidents du travail et une consommation récente de stupéfiants. Pourtant à ce jour et contrairement à d'autres pays, il existe un vide juridique complet dans ce domaine. Cette absence de réponse à un problème devenu aujourd'hui évident est vraisemblablement due à des stratégies actuelles inadaptées à ce contexte.

Tout d'abord il y a lieu de modifier la stratégie analytique utilisée pour dépister les toxicomanies en milieu professionnel. A ce jour, les dépistages sont effectués exclusivement sur les urines des professionnels. Après consommation d'opiacés, d'amphétamines ou de cocaïne, les urines restent positives jusqu'à 2 à 4 jours après le moment de la dernière consommation. En ce qui concerne le cannabis et en raison de la très forte lipophilie de ses principes actifs, cette persistance de positivité des urines peut aller jusqu'à 3 voire 4 semaines. Indépendamment des pathologies pouvant être associées à un usage régulier de stupéfiants, un sujet ayant consommé un de ces produits plusieurs jours avant le moment du dépistage est-il encore inapte pour son poste de travail ? La réponse est sûrement négative. Pour mettre en évidence un usage récent et caractériser plus précisément la nature exacte du produit consommé, la salive constitue un milieu biologique tout à fait approprié. Dans l'attente de tests salivaires fiables de dépistages rapides, il est aujourd'hui possible de faire appel à des méthodes immunochimiques (Elisa) présentant d'excellentes performances.

Afin d'apporter des arguments incontestables en matière d'information et de prévention ainsi pour permettre aux pouvoirs publics de légiférer, il est essentiel de quantifier le risque d'accidents du travail induit par une consommation de stupéfiants. Jusqu'à ce jour les seules études disponibles dans ce domaine sont des études de prévalence, apportant une présomption mais non véritablement de preuves. Il est donc nécessaire aujourd'hui de réaliser des études prospectives cas-témoins, permettant de calculer le sur-risque d'accidents de travail (odds ratio) induit par un usage récent de substances psychoactives, licites et illicites. Une telle étude va être réalisée en France, impliquant 11 centres investigateurs bien répartis sur la France.

Les brûlures par l'acide fluorhydrique

G. Perro

Service des Brûlés – Hôpital Pellegrin-Tripode – 8^{ème} étage – 33076 BORDEAUX cedex

L'acide fluorhydrique (HF) peut être anhydre ou en solution aqueuse ; c'est alors un liquide fumant, incolore et d'odeur acre. Il est utilisé dans l'industrie chimique comme réactif, dans l'industrie du verre (vitraux), comme décapant (aciers, micro informatique) et dans l'industrie nucléaire (hexafluorure d'uranium). Il doit être spécifiquement étiqueté et conservé dans un récipient inerte (acier, polyéthylène ou téflon). Il peut être généré par la combustion des fluorocarbones contenus dans les bombes aérosols. Il entraîne une réaction exothermique avec production de vapeur en mélange avec l'eau. Il n'est pas inflammable, mais peut dégager de l'hydrogène gazeux en réaction avec certains métaux.

Sa toxicité est bien connue :

action acide propre entraînant une coagulation des protéines (mais en solution aqueuse il se comporte comme un acide faible),

combinaison de l'ion fluor avec le calcium et le magnésium responsable d'atteintes osseuses, d'hypocalcémies et d'hypomagnésémies. Acidose, hyponatrémie, hypokaliémie peuvent être associées. La douleur est due à un échange d'ion Ca / K au niveau nerveux.

Plus il est concentré, plus il est diffusible et hydrophile.

Les effets cutanés sont liés à la concentration :

HF > à 50%: effets immédiats avec nécrose cutanée blanche ou gris argent (caractéristique) hyper algique.

HF de 20 à 50%: douleur retardée, lésions rouges ou blanches apparaissant 1 à 6 heures après la projection.

HF < à 20%: rougeurs pouvant apparaître jusqu'à 24 heures après le contact.

HF à 3% (antirouille) : symptomatologie retardée au-delà de 24 heures expliquant parfois difficultés et retards diagnostiques.

Les effets respiratoires vont de l'irritation (concentrations aériennes de 60 ppm pour une exposition de 1 mn) à l'œdème pulmonaire mortel (189 ppm en 60 mn ou 11000 ppm en 1 mn).

Le risque d'hypocalcémie avec troubles du rythme (allongement de QT, passage en torsade de pointe, mais aussi bradycardies) est fonction de la surface corporelle atteinte (SC), de la concentration d'HF et du délai de prise en charge : 30 minutes après une lésion sur 30% SC avec HF 60%, 5 heures pour des lésions sur 44% SC avec HF 40%, 7 heures après une lésion du membre supérieur de 9*7 cm avec HF 7%, décès en 8 heures avec bradycardie chez un patient seulement brûlé sur la face.

Le traitement des lésions mineures est basé sur le lavage et la neutralisation des ions fluor.

Plus le traitement est précoce et meilleurs sont les résultats (avant 3 heures pour les gels de calcium). La diminution de la douleur est le signe de l'efficacité thérapeutique.

Lavage à l'eau ou à l'hexafluorure des lésions cutanées au moins trente minutes. Certains préconisent aussi l'utilisation d'ammonium quaternaire glacé.

Neutralisation par application de gel de calcium à 2.5%. Celui-ci n'étant fabriqué que par la Pharmacie Centrale des hôpitaux de Paris (conservation au réfrigérateur, péremption en 30 mois), on pourra réaliser un produit maison sur la base de 10 ml de gluconate de Ca à 10% dilué dans 30 ml de gel d'eau (type K-Y ou Gelcat). Il est classiquement préconisé des massages de 30 mn à renouveler toutes les 4 heures pendant 3 à 4 jours. Il est possible de plonger la main dans un gant en vinyl rempli de gel. Il peut être nécessaire de couper les ongles ras, voire de les soulever en cas de diffusion sous-unguéale.

En cas d'échec (persistance de la douleur) ou de problèmes liés à la localisation ou à la surface atteinte:

Œil : lavage à l'eau ou à l'hexafluorure pendant 30 minutes à 1 heure, neutralisation par gluconate de Ca à 1%, lavage canal lacrymal.

Injections sous cutanées de 0,5 ml de gluconate de Ca à 5% par cm² de surface : expérimentalement efficaces mais discutées, car douloureuses, impossibles à faire pour des corrosions digitales, pas forcément anodines pour les tissus à 5% de concentration.

Réalisation d'une neutralisation de membre par une technique dérivée de l'anesthésie locale intraveineuse : prise d'une voie veineuse sur le membre atteint, exsanguinisation par bande d'Esmach, interruption du flux artériel par garrot pneumatique, injection de 10 ml de gluconate de Ca à 10% dilué dans 30 ml de sérum salé, garrot levé en 5 mn après 30 mn.

Neutralisation par voie intra artérielle (membres, visage) : 10 à 20 ml de gluconate de Ca dilués dans 50 ml à administrer en 4 heures, injection discontinues ou continues, en fonction des cas, durée variable, associées à une héparinothérapie. Il existe des risques de lésion artérielle, neurologique et de calcification des extrémités.

Neutralisation d'une atteinte respiratoire par aérosol

Excision chirurgicale précoce de sauvetage

Correction des perturbations électrolytiques

Apports de calcium et de magnésium per os ou IV, hémodialyse

Dosage de la calcémie, magnésémie et du calcium ionisé

Bilan médico légal

Dosage du fluor sanguin ou urinaire

Contrôle radiographique systématique des doigts (phalangettes fantomatiques)

Conclusion

La fréquence des petites contaminations en milieu industriel par l'acide fluorhydrique est probablement importante et bien contrôlée par la présence en entreprise de possibilités de lavage et de neutralisation simple. Les lésions touchent le plus souvent les mains. La part des projections suivies d'une hospitalisation est faible (Bordeaux : 13 en 15 ans) et celle des patients nécessitant une antagonisation encore plus basse (1 à 2 par an en région lyonnaise, une demi-douzaine dans la région parisienne). L'indication de la neutralisation intra artérielle est exceptionnelle. Tous les acteurs interrogés insistent sur le fait que les accidents les plus graves sont le fait d'une défaillance d'étiquetage ou d'information des utilisateurs.

Les différentes formes cliniques de Mytilisme.

L. de Haro

Centre Antipoison et de Toxicovigilance, hôpital Salvator, 13009 Marseille.

Introduction : On appelle Mytilisme les intoxications par ingestion de **coquillages filtreurs** (moules, huîtres, palourdes, etc...) qui ont accumulé dans leurs tissus des toxines d'algues unicellulaires du phytoplancton (Dinoflagellés). Cette définition précise permet d'exclure les problèmes de contamination des bivalves par des agents infectieux (virus ou bactéries) ou par des produits chimiques d'origine humaine (pesticides, métaux lourds). Les algues microscopiques impliquées dans la genèse du mytilisme peuvent pulluler dans des conditions favorables (chaleur, soleil, présence d'engrais dans l'eau), et ce à tel point qu'elles peuvent modifier la coloration de l'eau.

Le **mytilisme digestif** (DSP, *Diarrheic Shellfish Poisoning* en anglais) est la forme la plus fréquente en Europe. Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition dans les 6 à 12 heures qui suivent le repas de douleurs abdominales, vomissements et diarrhées. Les toxines diarrhéiques de type acide okadaïque (OA et DTX) ne modifient pas le goût des coquillages dont la fraîcheur ne garantit pas l'innocuité. Le risque essentiel est la déshydratation. Les espèces de dinoflagellés responsables de ce type d'intoxication sont nombreuses. Citons entre autres pour l'Europe les *Dinophysis sp.*

Le **mytilisme paralysant** (PSP, *Paralytic Shellfish Poisoning* en anglais) est rare en Europe, mais fréquent en Amérique. Les toxines de type saxitoxines (STX-like) sont responsables dans les heures qui suivent le repas de paresthésies faciales et buccales, engourdissement des membres, mydriase, ataxie, paralysie flasque avec risque de dépression respiratoire. Des troubles digestifs sont possibles mais peu fréquents. Le traitement est basé sur le maintien d'une bonne oxygénation avec l'aide d'une éventuelle ventilation assistée. L'évolution est alors favorable en quelques heures à quelques jours. Plusieurs espèces de dinoflagellés sont connues pour entraîner ce type de mytilisme (*Alexandrium sp.*, *Gonyaulax sp.*, *Prorocentrum sp.*, etc...).

le **mytilisme amnésiant** (ASP, *Amnesic Shellfish Poisoning* en anglais) essentiellement rencontré en Amérique du nord, est caractérisé par l'apparition de troubles cognitifs (mémoire, vigilance, attention) accompagnés de céphalées, de myalgies et de troubles digestifs modérés dans les heures qui suivent le repas. Les toxines impliquées sont de type acide domoïque (DA et DA-like).

Le **mytilisme neurotoxique** (NSP, *Neurotoxic Shellfish Poisoning* en anglais) a été essentiellement décrit dans le golfe du Mexique et en Nouvelle Zélande. Le tableau clinique est très proche d'une ciguatera avec troubles digestifs toujours présents, bradycardie, ataxie cérébelleuse et troubles de la sensibilité (paresthésies, inversion de la thermosensibilité). Ce type de mytilisme est due à la pullulation de dinoflagellés du genre *Gymnodinium* capables de produire des brevétoxines (BVTX) qui s'accumulent dans la chair des bivalves.

Enfin, nous précisons le problème actuel de la pullulation en Méditerranée de l'algue unicellulaire tropicale *Ostreopsis ovata*. Cette algue produit des toxines appelées **ostrécines** dites PTX-like très proches de la Palytoxine (PTX). Il s'agit de molécules capables d'être séquestrées chez les bivalves mais aussi chez les crustacés et chez certains poissons. PTX et PTX-like sont de puissants vasoconstricteurs qui induisent chez l'homme des intoxications graves appelées **Palytoxicose** : hypersudation, vomissements, diarrhées, rhabdomyolyse, bradycardie, insuffisance rénale, convulsions, défaillance multiviscérale et détresse respiratoire. La présence de cette algue en Méditerranée a uniquement été à l'origine pour l'instant de plusieurs centaines de cas d'atteinte respiratoire lors d'inhalation d'embruns contaminés.

Maisons-Alfort, le 03 décembre 2007

**Résumé de la présentation orale présentée aux
Journées de la Société française de toxicologie clinique
Le 07 décembre 2007 – BORDEAUX -**

Unité Toxines,

polluants

Organiques et

Pesticides

**Intoxications par les phycotoxines marines
Risques et Prévention**

*Dr. Sophie KRYS, AFSSA-LERQAP
Laboratoire National de Référence pour les biotoxines marines*

Dossier suivi par :
Sophie KRYS

Ligne directe :
01 49 77 27 43

Fax direct :
01 49 77 26 50

E- mail :
s.krys@afssa.fr

N. Réf. :

V. Réf. :

Le phytoplancton (ou plancton végétal) est le premier maillon des chaînes alimentaires marines. Les phénomènes de prolifération de ces micro-organismes (ou blooms) sont généralement considérés comme des événements favorables puisqu'ils entraînent une augmentation de la biomasse disponible pour les autres organismes marins. Cependant, certaines espèces, par leur prolifération excessive, par leurs propriétés physiques ou par la production de substances toxiques, provoquent des dommages écologiques et économiques très importants.

Parmi les milliers d'espèces algales recensées, quelques dizaines sont productrices de toxines qui s'accumulent dans les organismes marins supérieurs (poissons et mollusques) et provoquent chez le consommateur humain des intoxications. En Europe, plusieurs groupes d'organismes toxiques ont été mis en évidence ; ils sont responsables des intoxications diarrhéiques, paralysantes et amnésiantes provoquées par les fruits de mer. Deux autres groupes toxiques peuvent provoquer les intoxications humaines neurologiques et ciguatériques par importation de fruits de mer contaminés. La gravité des intoxications, de modérée à grave (parfois mortelle), dépend de la nature des toxines, des quantités ingérées et de la sensibilité individuelle.

L'attention particulière portée à ces phénomènes au cours des 20 dernières années a permis de mettre en évidence une augmentation du nombre d'épisodes de toxicité, une extension des zones touchées et une multiplicité des toxines. En effet, à côté des toxines connues que l'on retrouve de plus en plus fréquemment, de nouvelles substances toxiques sont mises en évidence.

Pour réduire les risques liés à ces contaminations, risques accrus par l'intensification et la diversification des échanges commerciaux, la réglementation française, en accord avec la réglementation de l'Union Européenne, prescrit des mesures de surveillance :

- des zones de production (dans le milieu et dans les coquillages) ;
- des produits mis sur le marché pour la consommation humaine (productions nationale et communautaire et produits importés).

A l'échelon national, la surveillance des zones de production est assurée par un réseau de laboratoires côtiers de l'Ifremer ; la surveillance des produits mis sur le marché est organisée par les services vétérinaires qui s'appuient sur un réseau de laboratoires départementaux formés et coordonnés par l'unité Toxines, polluants Organiques et Pesticides de l'AFSSA, laboratoire national de référence.

Actuellement, en raison de certaines inconnues sur la toxicité des molécules, et en application du principe de précaution, les tests officiels de détection et de quantification des principales toxines recherchées sont des bioessais sur animaux dont la spécificité est imparfaite et dont l'interprétation est quelquefois difficile. Ils ont pour avantage de permettre la mise en évidence de l'ensemble des composés toxiques et ainsi de détecter l'émergence de nouvelles toxicités. Ces dernières peuvent avoir diverses origines : soit de nouvelles toxines ayant ou non été liées à des TIAC dans d'autres zones géographiques, soit un agent de nature inconnue pour lequel il n'est donc pas directement possible de se prononcer sur le risque potentiel qu'il représente pour le consommateur. En plus de la connaissance de la toxicité globale, la connaissance approfondie d'un épisode toxique comporte, si possible, la connaissance du contexte phytoplanctonique et du profil toxinique. Ce dernier est déterminé par des techniques analytiques dont le développement est encore fortement ralenti par la multiplicité des toxines et le manque d'étalons.

D'une manière générale, de nombreuses inconnues persistent en ce qui concerne la caractérisation chimique et toxicologique des toxines connues et nouvellement mises en évidence. Peu de données existent sur l'exposition de l'homme à ces toxines, notamment à certaines toxines dont le potentiel génotoxique est fortement suspecté. Les connaissances scientifiques encore largement sous documentées rendent difficile tout processus d'évaluation des risques. Les besoins de compléter les connaissances scientifiques, souvent fragmentaires et disparates, sont importants dans tous les domaines. Néanmoins, c'est au prix d'efforts conséquents de recherche que les épisodes de toxicité pourront être mieux caractérisés, minimisant les incertitudes dans les processus d'évaluations des risques et, alliant au plus juste la protection du consommateur et la sauvegarde de notre production conchylicole.

S. Krysz (AFSSA-LERQAP-Maison Alfort)

Le programme européen R.E.A.C.H.

Emmanuel Moreau – Chef du Bureau des Substances et Préparations Chimiques
Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables

La connaissance très insuffisante des propriétés dangereuses, des utilisations et donc des risques des substances chimiques existantes (99 % du volume des substances actuellement sur le marché), est un problème très important auquel la politique communautaire sur les produits chimiques est confrontée. La France est consciente de l'ampleur de cet enjeu pour une santé et un environnement de qualité. A ce titre, l'objectif d'aboutir à une meilleure évaluation de l'impact lié à la production et l'utilisation de substances chimiques, en vue d'un meilleur contrôle des risques, occupe une place centrale dans le plan national santé environnement.

Le règlement pour une nouvelle politique européenne en la matière, dit REACH (Registration, Evaluation, Autorisation of Chemicals), s'applique aux substances nouvelles et existantes. Ce règlement responsabilise les industriels, qui devront fournir à l'agence européenne des produits chimiques (AEPC) des données de base sur leurs substances produites ou importées à plus d'une tonne par an (environ 30 000 substances), dans un délai fixé.

Cet enregistrement contient des informations relatives aux dangers, aux utilisations et aux risques posés par ces substances. Les exigences sont graduées en fonction des tonnages produits ou importés et de certaines caractéristiques de danger. Des dispositions sont prévues pour certaines substances contenues dans des articles importés.

De leur côté, les autorités nationales se consacreront à l'évaluation et à la gestion des risques des substances les plus préoccupantes. Il est prévu une procédure d'autorisation pour des substances les plus préoccupantes : cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, les substances persistantes et bio accumulables ou d'autres catégories de substances (sensibilisants, perturbateurs endocriniens, par exemple). Pour les autres substances, susceptibles de présenter des risques élevés il est prévu de mettre en place une procédure de restriction (c'est-à-dire d'interdiction de certains usages). L'Agence européenne des produits chimiques a été créée par le règlement, elle est en charge de la gestion générale des procédures, et en particulier de l'enregistrement.

Les répercussions pour les industriels sont très fortes, puisqu'il incombera désormais aux producteurs de substances de prouver que les risques liés aux substances qu'ils fabriquent sont valablement maîtrisés et non plus aux autorités publiques ; c'est le principe du renversement de la charge de la preuve. Ainsi, au cours des 11 années qui suivront l'entrée en vigueur du règlement, 30 000 substances sur les 100 000 existantes sur le marché communautaire seront enregistrées auprès de l'Agence européenne des produits chimiques

Au niveau national, un plan d'actions interministériel a été annoncé fin 2006 afin de répondre à ces enjeux, il se définit suivant quatre axes principaux de travail :

- **Renforcer et mieux coordonner l'action des services de l'Etat**
- **Fédérer l'expertise nationale en matière de produits chimiques**
- **Préparer les acteurs économiques à la mise en place de REACH**
- **Renforcer et coordonner les contrôles**

Pour en savoir plus : www.ecologie.gouv.fr ou www.reach-info.fr

Les perturbateurs endocriniens

B. Jégou

Inserm, U625, GERHM – Campus de Beaulieu – 35042 Rennes – Bretagne – France

Les inquiétudes de la population vis-à-vis des changements survenus dans notre environnement et des conséquences possibles de ces changements sur la santé sont allées croissantes au cours des dernières décennies pour devenir une des préoccupations majeures de ce début de siècle.

Au cours des 15 dernières années, cette inquiétude a connu des nouveaux développements avec la diffusion de résultats faisant état de l'augmentation de la fréquence de diverses anomalies affectant l'appareil génital et/ou les différentes fonctions contrôlées par les hormones, chez les individus de sexe mâle comme de sexe femelle et chez différentes espèces, Homme inclus. Ces résultats ont été immédiatement relayés par les grands médias internationaux.

Chez l'homme, l'inquiétude et le débat se cristallisent sur le fait que la production spermatique diminuerait en certains points du globe et sur l'augmentation des affections du tractus génital, tel que le cancer du testicule. Chez la femme, ce sont l'augmentation de la fréquence du cancer du sein et, peut-être, la possibilité d'une augmentation de la fréquence des endométrioses et d'une survenue plus précoce de la puberté qui retiennent le plus l'attention.

Plusieurs indices convergents attribuent l'augmentation de la fréquence de ces anomalies ou affections à des changements des conditions environnementales : données épidémiologiques sur les migrants entre leur pays d'origine et leur pays d'accueil, ou entre groupes de consommateurs par exemple ; données biologiques et expérimentales sur l'exposition d'animaux sauvages ou de laboratoire à différents agents physiques ou chimiques.

Parmi les divers agents environnementaux, ce sont actuellement les agents chimiques qui concentrent le plus l'attention et, parmi ceux-ci, une classe particulière d'agents : les perturbateurs endocriniens (endocrine disrupters), encore appelés xéno-hormones. D'origine naturelle mais aussi synthétique (comme le DBCP, les PCB, la dioxine et les pesticides organochlorés), les xéno-hormones se retrouvent dans la chaîne alimentaire. Elles pourraient se comporter comme des hormones stéroïdes sexuelles. Les premières et plus nombreuses xéno-hormones étudiées sont les xéno-œstrogènes qui peuvent mimer l'action de l'œstradiol.

Les xéno-œstrogènes peuvent avoir été administrés délibérément en tant que médicaments par exemple chez des femmes enceintes (exemple du diéthylstilbestrol). Les xéno-œstrogènes peuvent aussi être intégrés par l'alimentation, polluer l'air ou l'eau, ou être encore présents sur des sites professionnels. Ils sont donc d'origine synthétique (médicaments, produits chimiques et domestiques, cosmétiques) ou biologiques, tels que les phyto-œstrogènes ou les œstrogènes présents dans les rejets humains (œstrogènes urinaires).

Parmi les dizaines de milliers de produits chimiques fabriqués par l'homme, seuls quelques agents ont été testés pour leurs activités xéno-hormonales, que ces activités soient de type œstrogénique (ou anti-), ou quelquefois androgénique (ou anti-). Mais les xéno-œstrogènes présents dans l'alimentation et d'origine synthétique ne constituent qu'une faible part de la totalité des xéno-œstrogènes ; le reste est constitué d'œstrogènes naturels, notamment d'origine végétale, les phyto-œstrogènes.

Au cours de notre présentation nous retracerons l'histoire de cette nouvelle facette de la toxicologie -la perturbation endocrinienne- qui promeut certaines substances environnementales au rang de redoutables « chevaux de Troie » des équilibres endocriniens. Nous tenterons aussi de discerner les mythes de la réalité dans ce champ de recherche très controversé.

Pertinence sanitaire du seuil de 0,5 % de l'impureté *bêta* dans le PGME (propylène glycol monométhyléther) pour le consommateur

N. Fouilhé Sam-Lai¹, N. Bonvallot²

¹Centre de Toxicovigilance, CHU, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9

²Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail, 94701 Maisons-Alfort

Introduction : Le PGME est un éther de glycol présent dans des peintures, vernis ou nettoyants ménagers. Lors de sa synthèse, une impureté (l'isomère 1PG2ME) est produite en faible proportion. Des études animales réalisées avec le 1PG2ME ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction et le développement chez le rat et le lapin. Un arrêté du 26 juillet 2004 interdit la mise sur le marché de préparations contenant plus de 0,5 % de 1PG2ME. Le but de ce travail est d'évaluer la pertinence sanitaire de ce seuil pour le consommateur.

Méthodes : Considérant que les concentrations massiques de PGME dans les préparations à usage grand public varient de 2 à 20% et qu'en réalité, le 1PG2ME représente moins de 0,5 % (environ 0,3%) du PGME, la concentration finale retenue de 1PG2ME sera de 0,06 %. Trois scénarii d'expositions ont été retenus : par l'air intérieur, l'utilisation de produits ménagers ou la pose de peinture / vernis. Les durées d'exposition ont été définies sur 24 heures pour les effets sur le développement et deux semaines et une année pour les effets sur la reproduction masculine. Des marges de sécurité correspondant aux écarts entre l'exposition estimée du consommateur et les valeurs toxicologiques animales (NOAEL) pour chaque scénario ont été calculées.

Les résultats indiquent une marge de sécurité faible (< 100) pour le scénario « pose de peinture / vernis » pour une exposition de 24 heures chez la femme enceinte.

Conclusion : L'évaluation des risques met en évidence une limite de concentration réglementaire de 0,5 % de 1PG2ME dans les peintures non justifiée au regard des nouvelles données toxicologiques et la possibilité d'un risque pour la femme enceinte lors de la pose de peinture. Des travaux complémentaires sur l'exposition de la population par des mesures réelles seraient cependant intéressants pour confirmer les scénarii proposés.

Surveillance biologique de l'exposition aux éthers de glycols en CPG-SM

L. Labat, B. Dehon, M. Lhermitte

Laboratoire de Toxicologie et Génopathies, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex

Introduction : Les éthers de glycol (EdG) sont utilisés dans de nombreuses préparations à usage professionnel ou domestique, en particulier en tant que solvant. Les propriétés reprotoxiques de certains sont principalement liées à leur biotransformation dans l'organisme. Les métabolites acides, éliminés par voie urinaire sont ainsi des indicateurs intéressants pour la surveillance de l'exposition en milieu professionnel ou en population générale.

Méthodes : Une méthode de dosage a été validée en chromatographie phase gaz couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM). Après ajout d'un étalon interne (acide 3-chloropropionique), 100 µL d'échantillon urinaire sont dérivés par de l'acide pentafluoropropionique anhydre dans du dichlorométhane. Après 16 heures d'incubation, l'extrait sec est repris par de l'isooctane. Les principaux marqueurs dosés par cette méthode sont les acides méthoxyacétique (MAA), éthoxyacétique (EAA), butoxyacétique (BAA), propoxyacétique (PAA), phénoxyacétique (PhAA), méthoxyéthoxyacétique (MEAA), éthoxyéthoxyacétique (EEAA) et méthoxypropionique (2-MPA).

Deux exemples sont présentés. Le premier est celui d'une application particulière du phénoxyéthanol en aquaculture comme anesthésiant pour poissons afin de faciliter leur transfert entre bassins. Le deuxième exemple est un suivi en population générale dans le cadre d'une enquête épidémiologique sur l'environnement et la grossesse (étude INSERM).

Résultats : Pour l'ensemble des métabolites, la méthode est linéaire de 0,01 à 2 mg/L et les répétabilités et fidélités intermédiaires sont inférieures à 10%.

Dans l'application en aquaculture, les concentrations urinaires en PhAA en fin de semaine sont comprises entre 0,11 et 4,69 mg/g de créat. en début de poste (1,82 mg/g de créat., n = 11) et entre 0,18 et 85,71 mg/g de créat. en fin de poste (22,70 mg/g de créat., n = 10). Les concentrations de référence en début de semaine varient entre 0,12 et 2,72 mg/g de créat. (0,79 mg/g de créat., n = 10) [1].

Dans le cadre de l'étude épidémiologique, les concentrations de EAA et PAA sont détectables dans 2% des cas, alors que l'on retrouve le MAA, le BAA et le MPA respectivement chez 35%, 19% et 23% des femmes enceintes (0,11 ; 0,08 et 0,43 mg/g de créat., respectivement). Le PhAA est présent dans 97% des échantillons (0,58 mg/g de créat.) [2].

Conclusion : Peu de valeurs de référence existent et celles qui sont aujourd'hui en application en milieu professionnel ne semblent pas toujours adaptées (valeur guide en France pour EAA = 100 mg/g de créat.). D'une façon générale, le nombre de mesures de surveillance aux EdG a diminué au CHRU de Lille entre 2003 et 2006. La surveillance biologique de l'exposition reste cependant un outil indispensable à l'évaluation des risques. Le premier exemple confirme l'existence d'une exposition pour des salariés travaillant en aquaculture avec des résultats qui permettront d'adapter les mesures de préventions. Dans le deuxième exemple, les résultats préliminaires de l'étude montrent que la plupart des EdG sont présents à des concentrations faibles.

[1] L. Labat, C. Nisse, H. Ferlin, J. Thomas, F. Klinzig, B. Dehon, A. Marmignon, M. Lhermitte. L'acide phénoxyacétique, indicateur d'exposition au phénoxyéthanol en milieu professionnel. *Annales de Toxicologie Analytique* XIX (2) 2007

[2] R. Garlantezec, C. Monfort, L. Labat, L. Multigner, S. Cordier. Exposure to glycol ethers during pregnancy in the general population. Conférence Internationale d'épidémiologie et d'exposition environnementales, 2-6 septembre 2006

La transferrine désialylée (CDT) en pratique de médecine du travail

C. Dano

Unité d'addictologie, CHU, 4 rue Larrey, 49033 Angers cedex

Introduction. La compatibilité d'une alcoolisation chronique et de son retentissement avec une activité professionnelle notamment sur des postes dits à risque et de sécurité est difficile à juger, allant remettre parfois en question l'aptitude d'un salarié.

Le diagnostic d'alcoolisation chronique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Les marqueurs biologiques classiques (GGT, VGM, transaminases) sont davantage spécifiques d'une atteinte hépatique à la différence de la carbohydrate déficient transferrin (CDT) ou transferrine désialylée dont l'augmentation est en rapport avec une consommation problématique en boissons alcoolisées. Chez l'alcoolodépendant, il existe une modification quantitative et acquise de l'intensité de la désialylation partielle avec augmentation de la CDT. Chez le sujet sain, elle est quasiment indétectable (moins de 2%). En tenant compte de ces éléments, quelles pourraient être en pratique les indications de dosage de la CDT pour un médecin du travail?

Méthodes. Le suivi (clinique et biologique) sur un an d'une cohorte de 30 patients consommateurs abusifs en boissons alcoolisées, dépistés dans le cadre de la médecine du travail a permis de comparer les différents marqueurs biologiques de la consommation d'alcool selon leurs caractéristiques (sensibilité, spécificité, demi-vie, critères d'augmentation et de normalisation en fonction des types d'alcoolisation).

Résultats. Bien que la CDT permette d'identifier plus rapidement les rechutes que la GGT, elle ne montre pas de gain de sensibilité à un mois de suivi par rapport à l'association VGM-GGT comme le confirment plusieurs études. Il n'existe pas de corrélation linéaire reconnue entre la quantité d'alcool consommée et la concentration en CDT (valeur de référence inférieure à 1.3 %). Le dosage de la CDT a été nécessaire pour confirmer le diagnostic de consommation abusive chez 12 patients sur 30.

La méthode de dosage principale est chromatographique associée à une technique immunoenzymatique. Cette réalisation standardisée offre un résultat fiable, relativement spécifique mais reste onéreuse et plus délicate que pour les marqueurs classiques.

Conclusion. La CDT, bien que marqueur spécifique d'une alcoolisation chronique ne se justifie pas systématiquement dans le dépistage et le suivi de consommateurs abusifs en médecine du travail. Pourtant contrairement aux autres marqueurs, elle est relativement indépendante d'hépatopathies associées, n'est pas influencée par les inductions enzymatiques médicamenteuses, le tabac, l'âge et la contraception ce qui contribue à sa forte spécificité (≈ 90 à 97 %). Du fait de celle-ci, ce marqueur présente tout son intérêt en seconde intention dans le cadre d'une confirmation diagnostique.

Intoxication mortelle par ingestion d'extrait de racine de *Tabernanthe iboga*

A. Roulet¹, T.Casper¹, O.Mathieu², J.C.Mathieu-Daudé², E.Baccino¹

1 Service de Médecine Légale, Centre Hospitalier Universitaire Lapeyronie, Montpellier, France. 2 Laboratoire de Pharmacovigilance et de Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire Lapeyronie, Montpellier, France.

Introduction : Depuis mars 2007, l'iboga, arbuste des forêts africaines équatoriales, et son principal composant alcaloïde, l'ibogaïne, sont inscrits, en France, sur la liste des produits stupéfiants (1). L'ibogaïne est utilisée soit pure, à visée thérapeutique, dans certains pays occidentaux pour ses hypothétiques propriétés antiaddictives, soit sous forme de préparations de racines d'iboga au cours de cérémonies rituelles indigènes ou pour un usage récréatif, en raison de ses propriétés psychostimulantes et hallucinogènes. L'ibogaïne est transformée par le foie en un métabolite actif, la noribogaïne. Il a été rapporté au cours des dernières années plusieurs cas de décès après l'ingestion d'ibogaïne. Nous avons été confrontés à un sujet décédé d'intoxication par l'iboga qui a été l'objet d'investigations toxicologiques approfondies.

Méthode : Nous rapportons le cas d'un homme de 48 ans retrouvé décédé à domicile après la consommation d'une préparation de racine de *Tabernanthe iboga*. Dans ses antécédents, on retrouve une toxicomanie avec présence de cannabis et de buprénorphine sur les lieux. Les constatations effectuées sur les lieux de la levée de corps évoquent un rituel ésotérique avec notamment la présence d'herbes et des morceaux d'écorce carbonisés, ainsi qu'un document déchargeant la responsabilité d'un tiers en cas de problème suite à la prise d'iboga. Les éléments de l'enquête ont permis de déterminer l'ingestion de la préparation dans les 72 heures précédant le décès, et de préciser les symptômes présentés par le patient au cours de cette période: démarche ébrieuse, vomissements, difficultés respiratoires, probable crise convulsive.

Résultat : L'autopsie et l'examen anatomopathologique ont permis de retrouver un syndrome asphyxique avec un œdème pulmonaire lésionnel hémorragique, sans autre signe d'affection aiguë ou chronique préexistante. Les dosages toxicologiques de l'ibogaïne et de la noribogaïne dans de multiples liquides et tissus biologiques ont été réalisés par une méthode de dosage par chromatographie liquide haute performance et détection par spectrométrie de masse. Ces investigations ont permis de mettre en évidence une concentration dans le sang supérieure à 5mg/L des deux composés, et dans l'urine de 83 mg/L pour l'ibogaïne et 21,5 mg/L pour la noribogaïne. Les autres dosages ont montré une prise récente de cannabis, semi-récente d'un opiacé, mais l'absence d'autres toxiques, notamment de buprénorphine (2).

Conclusion : La confrontation des données d'enquête, de l'autopsie, de l'examen anatomopathologique et de la toxicologie avec le dosage dans différents tissus de l'organisme de l'ibogaïne et de son métabolite ont permis de conclure que le décès était secondaire à une intoxication par l'iboga. La cause du décès est une défaillance respiratoire secondaire à un œdème pulmonaire. Son caractère lésionnel suggère une inhalation de liquide gastrique dans un tableau d'altération de la conscience et de vomissements. Ceci n'exclut pas une participation cardiogénique dans le mécanisme du décès.

Références : (1) Arrêté du 12 mars 2007 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (J.O. n°72 du 25/03/2007). (2) V Kontrimaviciute, O. Mathieu, J.C Mathieu-Daudé, P. Vainauskas, T. Casper, E. Baccino, F. Bressolle. Distribution of ibogaïne and noribogaïne in a man following a poisoning involving root bark of the *Tabernanthe iboga* shrub. J Anal Toxicol. 2006; 30: 434-40.

**RESUMES DES COMMUNICATIONS
AFFICHEES (POSTERS)**

**JEUDI 06 DECEMBRE 2007
VENDREDI 07 DECEMBRE 2007**

Circonstances de l'intoxication par *Gyromitra esculenta* : à propos d'une intoxication familiale

S. Ménard, P. Saviuc, N. Fouilhé Sam-Laï, V. Danel.

Centre de Toxicovigilance, CHU, BP 217 - F 38043 Grenoble Cedex 9

Contexte. Alors que les mécanismes d'action de la gyromitrine sont parfaitement connus, l'intoxication par *Gyromitra esculenta*, la principale espèce contenant de la gyromitrine, garde un caractère aléatoire [1-3].

Objectif. Discuter certaines hypothèses d'apparition du syndrome gyromitrien.

Méthodes. Analyse des circonstances d'une intoxication familiale.

Résultats. Deux familles consommatrices habituelles de gyromitres en ramassent un panier dans une station habituelle parfaitement connue.

Après cuisson et consommation immédiate de la récolte, l'une des familles reste indemne.

Dans la famille intoxiquée, 6 personnes ont consommé les champignons 48 heures après la cueillette, après 1 h 30 de cuisson, et évaporation complète de l'eau de cuisson. Trois consommateurs sont atteints ainsi que les deux chiens qui ont fini les restes :

- la principale intoxiquée (79 ans), la cuisinière, a présenté 11 h après un seul repas une hyperthermie à 38°C et une hépatite cytolytique (ALAT à 15 N, normalisation en 2 semaines) ;
- son fils a présenté des troubles digestifs retardés (36^e h) et des urines « porto » (1 repas),
- sa fille a présenté des urines foncées (2 repas).

Parmi les consommateurs asymptomatiques :

- un adulte a ingéré des champignons à 2 repas consécutifs, et 15 jours auparavant ;
- un adulte a consommé des gyromitres 15 jours auparavant ;
- le petit-fils avait 4 ans.

Un chiot (vorace) est mort, retrouvé dans ses urines sanglantes ; une chienne en gestation a émis des urines rouges et a donné naissance quelques jours après à des chiots vivants.

Discussion. La toxicité des gyromitres (*Gyromitra esculenta* = gyromitre comestible) est bien admise. Pourtant ce champignon reste encore consommé, par exemple dans le Vercors sous le nom de morille rouge. Parmi les hypothèses rapportées dans la littérature pour expliquer la survenue d'apparence aléatoire de l'intoxication, certaines, dans cette observation, n'ont pas vérifiées :

- consommation de champignons crus ou insuffisamment cuits ; intoxication aggravée lorsque l'eau de cuisson n'est pas éliminée. La cuisson prolongée avec évaporation de l'eau de cuisson n'a pas empêchée l'intoxication ; l'hypothèse d'une participation de la voie respiratoire à l'exposition de la cuisinière peut être soulevée ;
- consommations répétées ou rapprochées, lors de repas successifs : la consommation 15 jours auparavant de gyromitre est restée sans effet ; un seul des consommateurs de gyromitre à 2 repas successifs a été intoxiqué ;
- vulnérabilité particulière des enfants : L'enfant de 4 ans est resté asymptomatique.

Mais la plupart des informations sont ici issues du suivi à distance, sans vérification biologique pertinente de la présence ou de l'absence d'atteinte.

Références

[1] Michelot D. Poisoning by *Gyromitra esculenta* - a review. J Appl Toxicol 1991; 11(4): 235-243.

[2] Benjamin DR. Mushrooms: poisons and panaceas. Ed Freeman, New York 1995: 264-282.

[3] Trestail JH. Monomethylhydrazine-containing mushrooms. In: Spoerke DG, Rumack BH. Handbook of Mushroom poisoning: diagnosis and treatment. 2nd ed., CRC Press, Boca Raton 1994: 187-212.

Existe-t-il un syndrome neurologique d'intoxication par les morilles ?

P. Saviuc¹, P. Harry², C. Pulce³, J. Manel⁴, R. Garnier⁵, et les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Bordeaux, Lille, Marseille, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg et Toulouse.

¹Centre Toxicovigilance Grenoble, ²CAPTV Angers, ³CAPTV Lyon, ⁴CAPTV Nancy, ⁵CAPTV Paris

Contexte. Le centre antipoison d'Angers a repéré en 2006 deux intoxications indépendantes par des morilles se traduisant par des signes neurologiques. Une revue de la littérature a permis d'identifier 2 articles parus dans des revues mycologiques allemandes (1962) [1] et espagnole (2003) [2]. Lors du congrès 2007 de l'association européenne des centres antipoison (EAPCCT), l'équipe de Munich rapportait 6 autres cas [3].

Objectif. Rechercher les cas dans les bases de données des CAPTV et décrire ce syndrome.

Méthode. Etude rétrospective sur la période 1975-2006. L'interrogation de l'ancienne base de l'Association de Recherche et d'Information en Toxicologie, de la base nationale des cas d'intoxications du système d'information des centres antipoison et des bases locales a permis la sélection de dossiers « cas » comportant 1) « morille » ou « *Morchella* » comme agent, 2) une symptomatologie avérée, et de renseigner une feuille de recueil. L'analyse a porté sur les dossiers dont l'imputabilité était au moins « possible ».

Résultats préliminaires et discussion. Entre 1976 et 2006, 154 dossiers « cas » ont été retrouvés (224 intoxiqués). 145 dossiers (210 intoxiqués) avaient une imputabilité au moins « possible ».

Parmi les 210 intoxiqués, le sexe ratio est de 1 et l'âge moyen de 43 ans. Les signes neurologiques présents chez 94 intoxiqués associent : tremblements de repos (45), vertiges (38), troubles de la vue, parfois de l'accommodation (26), troubles de l'équilibre/ataxie (20), paresthésies (9), céphalée (9), contractures localisées, parfois trismus (8), ébriété (7), dysarthrie (6), nystagmus (2). Somnolence (5), convulsion (1) et hallucinations (2) étaient rarement présents. Dans un cas le tableau a été étiqueté de « cérébellite » par un neurologue.

Parmi les 145 dossiers, 2 syndromes regroupant 134 dossiers ont pu être séparés, différant par le délai ingestion-symptômes (tableau 1) : ce délai semble homogène et plus long dès lors que des signes neurologiques sont présents.

Tableau 1. Distribution des délais ingestion-symptômes pour les syndromes (en heures).

percentiles	Syndromes		
	digestif isolé (n=85)	neurologique	
		isolé (n=12)	avec symptômes digestifs (n=37)
p25	2	6	7
médiane	6	12	10
p75	15,5	13,5	13,5

Par ailleurs, parmi les dossiers où :

- l'état de cuisson est renseigné (103, soit 48%), l'absence ou le défaut de cuisson selon ces 2 syndromes est uniforme (49 et 52%) ;

- la quantité ingérée est renseignée (81, soit 38%), l'ingestion d'une grande quantité de morilles est présente 11 fois, dans 4% des syndromes digestifs isolés, dans 33% des syndromes neurologiques ;

- la durée des signes neurologiques est renseignée, la médiane est de 12 h (5^e percentile : 1,5 h ; 95^e percentile : 48 h).

Conclusion. Des signes neurologiques traduisant par une atteinte cérébelleuse transitoire peuvent suivre l'ingestion de morilles.

[1] Nothnagel P. Gesundheitliche Störungen nach Morchelgenuss. Mykol Mitt 1962; 6: 32-33.

[2] Piqueras J. La toxicidad de las colmenillas (*Morchella* sp.). Lactarius 2003; 12: 83-87.

[3] Pfab R, Habert B, Kleber JJ, Gerber G, Zilker T. Cerebellar symptoms after consumption of edible morels (*Morchella conica*, *Morchella esculenta*). Clin Toxicol 2007; 45 (4): 343.

Intoxications par champignons supérieures au CAP de Lyon : intérêt et modalités de l'identification des espèces en cause

C. Seixas¹, C. Pulce¹, P. Saviuc², A.M. Patat¹, J. Descotes¹

¹CAPTV, CHU, 69424 Lyon, cedex 03

²CTV, CHU, 38043 Grenoble cedex 09

Contexte. Le réseau Rhône-Alpes-Auvergne de toxicovigilance a souligné en 2004 un défaut d'identification dans de nombreux cas d'intoxication par champignons. Une évaluation en est nécessaire, pour justifier la mise en place d'un réseau d'identification avec les sociétés de mycologie locales.

Objectif. Rechercher les cas d'intoxication par champignons dans les bases de données du CAP de Lyon pour les années 2005 et 2006, décrire ces cas et caractériser ceux pour lesquels une identification aurait été utile. .

Méthode. Etude rétrospective sur la période 2005-2006. Les dossiers ont pu être extraits de la base locale du système d'information par requête portant sur la classe et l'agent "champignon".

Résultats. Entre 2005 et 2006, 457 foyers d'intoxication ont été retrouvés, respectivement 192 et 265 foyers. **376** provenaient de l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne. La répartition géographique des foyers d'intoxication montre une distribution par département significativement différente de celle des appels tout venant ($p < 0,001$).

729 exposés ont été rassemblés, le sex ratio étaient de 0,95 et l'âge moyen de 37,5 ans. 520 d'entre eux ont développé des symptômes (71,3%). La très majorité des expositions est alimentaire (78,1 %). Les expositions accidentelles non alimentaires (17,9 %), sont typiquement le fait d'enfants en bas âge. Les toxicomanies (1,8 %) par ingestion volontaire de champignons hallucinogènes et les tentatives de suicide (0,4 %) sont minoritaires. Pour 61,5 % des patients intoxiqués, l'imputabilité est probable. Elle est nulle pour 10,8 % (non exposition, chronologie...) et paraît plus sujette à caution pour 23,9 % d'entre eux.

373 patients ont développé un **syndrome court** (survenue des symptômes en deçà de la 6^{ème} heure: La majorité des syndromes courts se répartit entre syndromes résinoïdiens (247) et sudoriens (81) ; plus rarement, il s'agit de syndromes myco-atropiniens (9), psylocybiens (9) ou coprinien (2). **56** patients ont développé un syndrome long, et parmi les diverses symptomatologies, seules 12 sont compatibles avec un syndrome typique (phalloïdiens : 6) ; gyromitriens : 6).

Ainsi, 44 patients ont présenté un tableau apparu tardivement mais non cliniquement superposable à un tableau typique. Une identification a été réalisée dans moins de 10% des cas. Elle aurait pu apporter une aide pour 21,2 % de ces situations.

Conclusion. L'identification ne modifie habituellement pas la prise en charge ni le pronostic des patients. Elle paraît néanmoins précieuse pour éclaircir des situations peu classiques dans lesquelles un diagnostic étiologique ne peut être établi avec sécurité. Elle est en outre la pierre angulaire de l'amélioration des connaissances dans un domaine fait de constatations multiples de nouveaux syndromes. Dans cette étude, cette identification aurait pu apporter une aide supplémentaire à la compréhension d'un phénomène toxique dans 20% des cas, ce qui justifie les efforts de mise en place et de structuration d'un réseau de mycologues.

Intoxications par champignons et veille bibliographique : un nouveau syndrome au Japon ?

P. Saviuc, N. Fouilhé Sam-Laï, Centre Toxicovigilance, CHU, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9

Contexte. Depuis une quinzaine d'années, 3 nouveaux syndromes d'intoxication par champignons ont été mis en évidence, partageant une émergence dans plusieurs pays voire continents. Cette caractéristique rend pertinente une veille bibliographique.

Objectif. Décrire un nouveau syndrome d'intoxication par champignon survenu en 2004 au Japon.

Méthode. Suivi de signaux émanant d'« alertes » paramétrées dans « Google » et « Pubmed » ou émanant de forums de discussion ; interrogation périodique de « Pubmed ».

Résultats. Au Japon est survenue pendant l'automne 2004 une épidémie d'une soixantaine de cas d'encéphalopathie aiguë reliée à la consommation d'un champignon comestible (*Pleurocybella porrigens*) alors que ce lien reste pour certains auteurs controversé :

- presque tous les patients étaient porteurs d'une insuffisance rénale chronique (hémodialyse intermittente pour certains patients) ;
- les premiers signes sont apparus quelques jours à 3 semaines après la consommation en quantité et en fréquence variables de cette espèce, sans relation dose-effet apparente ;
- les signes neurologiques étaient caractérisés par une dysarthrie, une diminution de la force musculaire distale avec des mouvements involontaires (tremblements, myoclonies, secousses musculaires) et une difficulté à la marche ; ils duraient environ une semaine ;
- à l'acmé survenaient des troubles de conscience (jusqu'au coma) et des convulsions qui pouvaient évoluer vers un état de mal convulsif ; une ataxie, une parésie voire une paralysie, des paresthésies étaient plus occasionnelles ;
- il n'y avait aucun signe gastro-intestinal ou hépatique et aucun signe d'infection ;
- la TDM et l'IRM étaient sans particularité les premiers jours. Vers le 6^e jour, des lésions bilatérales ont été montrées, intéressant les ganglions de la base du crâne et la substance blanche sous corticale (insula, claustrum, capsule externe, putamen et globus pallidum) ; l'EEG montrait des décharges synchrones périodiques ;
- les troubles de conscience pouvant persister plus d'un mois et des séquelles (syndrome parkinsonien dans un cas) ont été rapportés. Une quinzaine de patients est décédée, dans un tableau de détresse respiratoire.

Pleurocybella porrigens (Angel Wings) est une espèce consommée de longue date au Japon, y compris par des insuffisants rénaux, sans aucune conséquence. Une confusion avec une espèce toxique connue a été éliminée. Plusieurs hypothèses ont été avancées : contamination de l'environnement, existence d'un variant toxigène, toxicité apparaissant lors de conditions propices à la synthèse en quantité importante d'une toxine présente à l'état natif sous forme de traces. En 2004, un été particulièrement chaud et des pluies importantes ont permis la poussée d'exemplaires en nombre important et d'une taille très élevée.

Aucune des substances identifiées avant et après cet épisode ne permet d'expliquer la toxicité (bêta-hydroxyvaline, lectines hémolytiques, thiocyanates et cyanures). Les 2 dernières substances pouvant s'accumuler chez l'insuffisant rénal, des auteurs ont suggéré une toxicité neurologique de type konzo (para/tétraparésie). Aucun élément, hormis une surconsommation liée à une poussée exceptionnelle, n'a permis d'expliquer le caractère à l'emporte-pièce de cette « épidémie ».

Conclusion. *Pleurocybella porrigens* poussant dans l'Est de la France (Vosges, Jura), l'investigation d'une encéphalopathie convulsivante inexpliquée, notamment en cas d'insuffisance rénale, devra comprendre un interrogatoire orienté vers la consommation de champignons, même plusieurs semaines avant l'apparition des premiers signes.

Les augmentations des transaminases ont-elles un rôle d'alerte en toxicovigilance? Données colligées par le CAP de Lyon entre janvier 2000 et avril 2006

C. Pulce, C. Payen, A.M. Patat, J. Descotes

¹Centre antipoison de Lyon, CHU, 69424 Lyon Cedex 03

Objectif : Évaluer le rôle de l'analyse rétrospective des transaminases dans la base de données d'un centre antipoison comme alerte vis-à-vis du potentiel hépatotoxique méconnu de certaines substances.

Méthode : De janvier 2000 à avril 2006, le CAP de Lyon a saisi 160 000 cas d'intoxication dans la base informatique SICAP V3. Les cas mentionnant une élévation des transaminases (ALAT-ASAT) ont été identifiés par une analyse rétrospective de cette base. L'item « hépatite » a également été vérifié pour inclure d'éventuelles informations biologiques non saisies. L'élévation des transaminases a été exprimée en multiple de la limite supérieure des valeurs de références (N) et la valeur la plus élevée a été retenue pour définir une classe de "gravité biologique" (2-3N ; 3-10N ; >10N).

Résultats : 290 dossiers ont été identifiés (soit 0,11% du total des cas saisis dans la base). Le paracétamol est incriminé dans 130 cas (44,8%) avec une élévation comprise entre 2-3N, 3-10N ou > 10N pour respectivement 28 (21,5%), 31 (23,8%) et 71 cas (54,6%). Une élévation des CPK (respectivement dans 10,7%, 6,5% et 7% des cas classés par ordre de gravité biologique) ou à défaut un rapport ASAT/ALAT >1 (respectivement dans 17,9%, 16% et 18,3% des cas classés par ordre de gravité biologique) peuvent témoigner d'une possible atteinte musculaire associée ou non à une atteinte hépatique dans au moins 28,6%, 22,6% et 25,3% des cas classés par ordre de gravité biologique. Un champignon est incriminé dans 28 cas (9,7%) avec une élévation comprise entre 2-3N, 3-10N ou > 10N pour respectivement 7 cas (25%), 6 cas (21,4%) et 15 cas (53,6%). Une élévation majeure des CPK (34000) associée à une élévation des transaminases > 10N permet d'exclure une atteinte hépatique dans au moins un cas (tricholomes équestres). Parmi les 132 autres cas (45,5%), les toxiques impliqués sont extrêmement variés et l'élévation des transaminases est connue précisément pour 100 d'entre eux. Elle est comprise entre 2-3N, 3-10N ou > 10N dans 37 (37%), 31 (31%) et 32 cas (32%). Les médicaments (paracétamol exclu) sont les plus fréquemment incriminés avec une fréquence croissante en fonction de la « gravité biologique » (de 32,4% pour les élévations de 2-3N jusqu'à 50% pour les élévations > 10N). Les produits industriels et les pesticides viennent ensuite, avec une fréquence globalement décroissante par rapport à la gravité biologique (respectivement de 27% et 18,9% pour les élévations de 2-3N, et de 18,7% et 9,4% pour les élévations > 10N).

Conclusion : Les cas pour lesquels une élévation des transaminases est répertoriée sont peu nombreux. De plus, leur interprétation en termes de reflet d'une cytolyse hépatique est délicate. L'analyse de nos cas montre une très grande hétérogénéité des produits suspectés en dehors du paracétamol et des champignons. Bien qu'ils puissent traduire une absence de signal significatif, ces résultats ne paraissent pas plaider en faveur du rôle éventuel des augmentations des transaminases comme signal d'alerte en relation avec l'émergence de nouvelles atteintes hépatiques toxiques.

Intoxication par l'éthylène glycol : survie sans séquelle malgré un pH artériel de 6.56 et une acidose lactique majeure ?

D. Castanares-Zapatero, P. Hantson, C. Fillée, M. Philippe

Cliniques St-Luc, Centre de Toxicologie clinique, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Introduction. L'intoxication aiguë par l'éthylène glycol se caractérise habituellement par une acidose métabolique qui peut être sévère. La participation de l'acide lactique à cet acidose est habituellement plutôt modérée.

Observation. Une patiente de 47 ans souffrant d'un trouble bi-polaire est découverte inconsciente, gisant sur le plancher de sa chambre ; une ingestion de toxiques est suspectée dans les 12 heures précédentes. Le score de Glasgow initial est de 3/15 et la patiente est intubée sur place. A son arrivée dans le service des urgences, ses paramètres sont les suivants : température rectale 30.5°C, fréquence cardiaque 85/min, pression artérielle 124/61 mm Hg. Les pupilles sont dilatées et peu réactives. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. La première gazométrie artérielle réalisée en réanimation (Radiometer 700) montre : pH 6.56, pCO₂ mm Hg, bicarbonate 4.5 mmol/l. La lactatémie est de 60 mmol/l (<1.3). Le trou anionique est calculé à 35.7 mmol/l et le trou osmolaire à 90 mOsm/kg. La créatinine sérique se situe à 1.5 mg/dl (<1.4). La patiente est d'emblée anurique. Des cristaux d'oxalate sont mis en évidence dans le sédiment urinaire (concentration urinaire de 184 mg/g créatinine). Le diagnostic d'intoxication aiguë par l'éthylène glycol (EG) est confirmé par l'analyse toxicologique (taux sérique de 2.78 g/l). Après remplissage vasculaire, le traitement comportera une hémodialyse de 8 heures et de l'éthanol comme antidote. La lactatémie descend à 25 mmol/l en cours de dialyse (pour un pH artériel de 7.37) et se normalise après 20 heures. La patiente est réveillée 24 heures après l'admission. L'hémodialyse intermittente reste indiquée pendant une période de 5 semaines, avant la reprise définitive de la fonction rénale. Aucune séquelle neurologique n'est documentée.

La discordance entre la valeur extrêmement élevée de l'acide lactique et l'augmentation modérée du trou anionique, de même que l'absence de répercussions hémodynamiques significatives de cette hyperlactatémie nous ont fait douter de la technique analytique initialement utilisée. Lorsque l'échantillon initial (60 mmol/l) a été testé par une technique colorimétrique (Beckman BXI), la lactatémie n'était plus que de 12 mmol/l.

Discussion. En dépit de la sévérité de l'acidose métabolique initiale, la survie sans séquelle est tout à fait possible en cas d'intoxication par l'EG. Par contre, la lactacidémie résultant des intoxications par l'EG est habituellement modérée. Il s'agit alors souvent d'un facteur de mauvais pronostic, associé à des conditions hémodynamiques défavorables. Une fausse hyperlactatémie peut être diagnostiquée par certains types d'analyseurs de gaz sanguins utilisant une électrode spécifique (Radiometer 700 parmi d'autres) en raison d'une réactivité croisée entre le glycolate et le l-lactate. Elle n'est pas retrouvée par les analyseurs basés sur une technique colorimétrique.

Conclusion : certains analyseurs des gaz sanguins de type « point-of-care », présents dans les services d'urgence ou de réanimation, rendent des valeurs faussement élevées de l-lactate qui est confondu avec l'acide glycolique. Cette fausse hyperlactatémie reste cependant le témoin d'une accumulation de glycolate responsable de la sévérité de l'acidose.

Suspicion d'intoxication par de l'éthylène glycol suite à une consommation d'une grande quantité d'un antigel-lave glace mal étiqueté

R. Wennig¹, L. Mertens², S. Schneider¹, C. Werer², P. Stammel², M. Yegles¹, B. Appenzeller¹

¹ Laboratoire National de Santé - Toxicologie, Université du Luxembourg, ² Services des soins intensifs polyvalents, Centre Hospitalier de Luxembourg.

Introduction. Une jeune femme comateuse a été prise en charge par un hôpital suite à une consommation importante d'un antigel provenant d'un bidon munie d'une étiquette: «Antigel - Lave Glace, sans méthanol». Suite à cette information et en tenant compte des paramètres physiologiques et de la biologie clinique une intoxication par l'éthylène glycol était suspectée par le médecin traitant.

Méthodes. Le sérum, les urines et le contenu gastrique de la patiente ont été soumis à un examen toxicologique systématique par immunoanalyse, par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec et sans équipement d'un système d'espace de tête et par chromatographie liquide à haute performance utilisant un détecteur à barrette de diodes. Une détermination du contenu du bidon supposé avoir été consommé par la patiente a également été effectuée.

Résultats. Il n'était pas possible de déceler de l'éthylène glycol ni dans les prélèvements biologiques, ni dans le liquide bleu. Néanmoins les taux sériques suivants ont été mesurés : éthanol 5.4 g/L, méthanol 0.23 g/L, métamizol 48.7 mg/L et ibuprofène 6.5 mg/L. Par ailleurs, l'analyse de l'antigel a révélé 369 g d'éthanol/L et 11 g de méthanol/L. Un calcul à l'aide de la formule de Widmark a permis d'estimer que la patiente avait ingéré environ 0,5L de l'antigel.

Conclusion. En fait, une suspicion d'intoxication par de l'éthylène glycol s'est révélée être une intoxication massive par de l'éthanol. La patiente a été autorisée à sortir de l'hôpital après 14 jours. Ce cas illustre bien qu'un étiquetage imprécis et / ou incomplet peut conduire à un diagnostic erroné et met de nouveau l'accent sur la nécessité d'une communication efficace entre les cliniciens et les toxicologues-analystes.

Mots-clés : Intoxication par antigel, éthanol, méthanol

Épidémie des intoxications par des liquides contenant de l'alcool éthylique en Russie : aspects de la toxicologie clinique et analytique

I.V. Zobnin, I.P. Provado, B.M. Ljubimov, T.D. Leljuh

Université Médicale, 1, Krasnogo Vosstanya, Irkoutsk, 664003, Russie

Introduction. Plusieurs milliers d'intoxications par des solutions contenant de l'éthanol, se traduisant par une atteinte hépatique inhabituellement sévère, ont été observés en Russie, entre le 01.08.2006 et le 31.07.2007. Cette « épidémie » a débuté en 2004 dans la région de Sverdlovskaja. Début 2007, 12 régions du pays étaient touchées. Dans la région d'Irkoutsk, 5755 malades ont été observés entre octobre 2006 et août 2007, parmi lesquels 358 sont décédés (6,2 %). L'intoxication survenait après une alcooolisation avec un antiseptique médical « Helyos ».

L'objectif est de décrire cette intoxication à partir des cas hospitalisés dans la région d'Irkoutsk.

Méthodes. L'anamnèse a été documentée ; l'examen clinique, une échographie et une étude de la fonction hépatique, une étude histologique post mortem du foie et des reins et une analyse toxicologique (organes et tissus) ont été réalisés.

Résultats. 326 patients, hospitalisés au Centre Toxicologique d'Irkoutsk, et 777 malades, traités dans des établissements de soins de 11 villes de la région Irkoutskaja ont été examinés. Toutes les victimes présentaient le même tableau clinique : apparition d'un ictère, d'un prurit cutané et d'urines foncées dans les 3-10 jours après l'ingestion de 100 à 1000 mL de divers liquides contenant de l'éthanol, acquis dans le commerce. Tous les patients présentaient une coloration jaune et intense des conjonctives, de la peau et de la muqueuse buccale, des lésions cutanées de grattage, une hépatomégalie plus ou moins importante. L'analyse sanguine objectivait une hyperbilirubinémie (fraction conjuguée prédominante), une augmentation modérée de l'activité des ASAT et des ALAT, une augmentation considérable de l'activité des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyltransférase, et une hypercholestérolémie. Dans les urines étaient notées une bilirubinurie et une protéinurie transitoire. L'échographie abdominale montrait une augmentation diffuse d'un foie échogène sans splénomégalie associée. L'étude histopathologique post mortem montrait une cholestase intrahépatique, une dystrophie grasseuse des hépatocytes, des plages de nécroses centrolobulaires et périphériques, et des corpuscules bilirubiniques dans les tubules rénaux. Le résultat de l'analyse toxicologique était négatif.

Les experts du Centre d'expertise criminalistique du Département des Affaires Intérieures de la région Irkoutskaja ont collecté les liquides contenant de l'alcool, vendus dans les différentes localités de la région : de petites quantités de chlorhydrate de polyhexaméthylèneguanidine et de diéthylphtalate ont été identifiées.

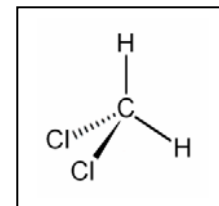
Conclusion. Cette intoxication éthylique « mystérieuse » était caractérisée par une atteinte hépatique cholestatique sévère, probablement en relation avec la présence de polyhexaméthylèneguanidine et de phtalates (effet toxique métabolique ou idiosyncrasique).

Intoxications par dichloro-méthane recensées par le CAP-TV de Toulouse de Janvier 2001 à juin 2007

L.Cordier, V.Coste, C.Sayag, N.Amouroux, C.Cabot

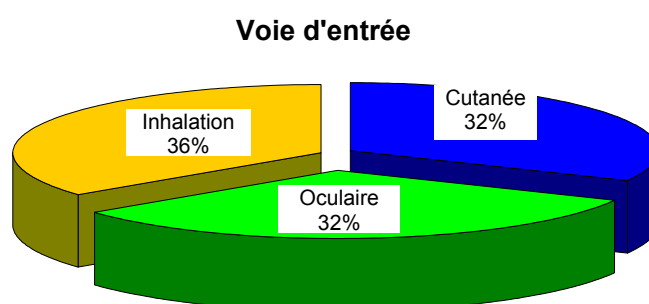
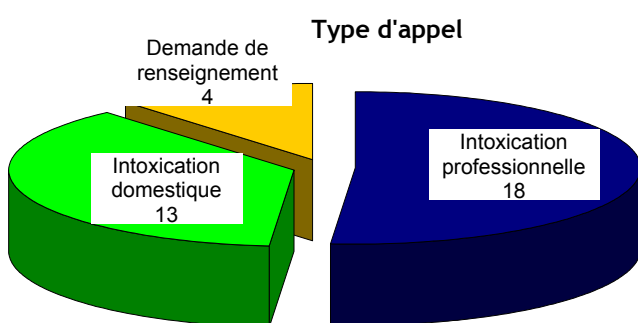
Centre antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV), CHU Toulouse Purpan

Introduction : Le dichlorométhane (chlorure de méthylène) dérivé halogéné des hydrocarbures aliphatiques est un solvant couramment employé par les particuliers et dans l'industrie. Sa singularité physico-chimique est d'être métabolisé pour 30% en monoxyde de carbone (CO) d'où le risque d'une intoxication au CO retardée après imprégnation.



Matériel et Méthode: étude rétrospective des appels reçus au CAP-TV de Toulouse de janvier 2001 à juin 2007 concernant le dichlorométhane. Les dossiers sont informatisés sur le logiciel SICAP 4 jusqu'en décembre 2005 puis SICAP 5.

Résultats: 35 dossiers concernant le dichlorométhane ont été répertoriés.



Symptomatologie	N
Brûlure cutanée	15
Irritation oculaire	12
Signes respiratoires	6
Signes neurologiques	2
Signes digestifs	2

Prise en charge des patients

41 victimes (28 hommes / 13 femmes)

- soins à domicile (conseil téléphonique) : 9
- consultation cabinet médical : 10
- consultation spécialisée (ophtalmologue) : 9
- consultation aux urgences : 13

Cas particuliers : Deux patients ont du bénéficier d'un traitement par oxygénothérapie hyperbare pour intoxication grave au monoxyde de carbone : l'un après manipulation et inhalation de produit décapant dans un milieu clos sans protection efficace, l'autre lors d'une fuite de 800 litres de dichlorométhane sur un quai de livraison. Tous deux ont présenté des céphalées, avec perte de connaissance pour le premier. Les carboxyhémoglobines respectives ont été mesurées chez ces 2 patients fumeurs à 11.6 % et 5 % . L'évolution dans les deux cas a été favorable avec persistance de céphalées à 3 mois pour le patient ayant présenté des troubles de la conscience initiaux.

Conclusion : les intoxications au dichlorométhane sont aussi fréquentes dans le cadre d'une intoxication professionnelle que domestique. Les modes d'exposition principaux, pulmonaires, cutanés et oculaires sont secondaires à des accidents de manipulation sans mise en place de mesures de préventions adéquates. Malgré les recommandations faites aux utilisateurs, les deux intoxications graves ayant entraîné une hospitalisation avec traitement par oxygénothérapie hyperbare étaient secondaires à une inhalation prolongée sans protection. Cette forme inhabituelle d'intoxication au monoxyde de carbone mérite d'être mieux connue des urgentistes.

Une meilleure information dans le cadre professionnel, associant employeurs et service de médecine du travail, ainsi qu'un étiquetage plus complet des produits du commerce permettraient de diminuer le risque d'accident.

Toxicocinétique de la chlorophacinone lors d'intoxications aiguës humaines

D. Chataigner¹, A. Villa¹, G. Lachâtre², D. Lamiable³, C. Lacroix⁴, R. Garnier¹

1- Centre Antipoison, Hôpital Fernand Widal, 75475 Paris Cedex 10

2- Service de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Dupuytren, 87042 Limoges cedex

3- Laboratoire de pharmacologie, CHU de Reims, 51092 Reims cedex

4- Service de Pharmaco-toxicologie, Groupe hospitalier, 76083 Le Havre cedex

Objectif : Etude de la toxicocinétique de la chlorophacinone lors d'intoxications aiguës humaines et évaluation de l'intérêt du phénobarbital dans leur traitement pour accélérer l'élimination de l'anticoagulant.

Patients et méthodes : Analyse de 56 contaminations notifiées au Centre Antipoison de Paris entre 1988 et 2004, au cours desquelles des dosages plasmatiques répétés ont permis de calculer des demi-vies d'élimination de la chlorophacinone ; 48 d'entre elles ont déjà fait l'objet d'une communication [1]. Les dosages ont été réalisés par HPLC ou HPLC-spectrophotométrie UV, dans 5 laboratoires différents.

Résultats :

Dans 1 cas, les taux croissants de H21 à H39,5 ont permis de calculer une demi-vie d'absorption (55,5 h). Dans 5 cas, l'élimination de la chlorophacinone était bi-phasique avec une décroissance rapide puis lente, le point d'inflexion se situant entre 62 et 87,5 h. Les demi-vies initiales étaient comprises entre 51 et 84,7 h. Chez 2 autres intoxiqués, des dosages réalisés avant H62 ont permis de calculer des demi-vies d'élimination de 36,8 h (chez un éthylique) et 63 heures. Dans 47 cas, des prélèvements réalisés après le point d'inflexion ou à partir du 5^{ème} jour suivant l'ingestion ont permis de calculer des demi-vies terminales. Vingt neuf personnes n'avaient aucun facteur connu d'induction enzymatique. Dans 21 cas, la demi-vie terminale était comprise entre 1,1 et 5 jours (m : 3,1 ± 1 j) ; elle était de 7,1 à 8,7 jours (m : 8 ± 0,6 j) dans 7 cas et de 16,7 jours (concentration initiale : 7,6 mg/L) dans le dernier. L'efficacité du traitement par phénobarbital a pu être objectivée dans 7 cas de cette série :

. dans 5 cas, un infléchissement de la courbe a été constaté après 2, 4, 5, 6 et 13 jours de traitement ; les demi-vies sont passées respectivement de 7,8 j, 31,2 j, 2,9 j, 3,9 j et 19,4 j à 3,2 j, 2 j, 0,6 j, 1,6 j et 3,3 j.

. deux personnes ont eu 2 intoxications (séparées par une guérison), l'une traitée par phénobarbital et l'autre non ; les demi-vies terminales étaient de 14,8 et 1,8 j sous induction enzymatique et de 16,7 et 3,5 j en l'absence de traitement inducteur.

Conclusion : Dans cette série, les demi-vies d'élimination de la chlorophacinone sont très variables. Les données recueillies ne permettent pas de mettre en évidence s'il existe une corrélation avec la quantité absorbée ou la concentration maximale ; elles montrent par contre que le phénobarbital accélère l'élimination de la chlorophacinone.

[1] D Chataigner, R Garnier, P Jolliet-Riant, P Mura, JC Martin. Toxicocinétique de la chlorophacinone lors d'intoxications aiguës humaines. XXXVème Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Paris 18,19 Septembre 1997 Toxicokinetics of chlorophacinone overdose. Vet. Hum. Toxicol., 1998, 40, 171.

L'indication du Viperfav® est-elle bien posée aux urgences ? A propos d'un cas

A. Crenn, V. Origet, G. Jammes, P. Chanseau

Service Urgences - SMUR, Hôpital R. Boulin, 33505 Libourne Cedex

Introduction. En Aquitaine, le recours au Viperfav® est rare lors d'une morsure de serpent (11 cas en 5 ans). L'indication de l'immunothérapie est-elle bien posée aux urgences ?

Méthode. Etude rétrospective sur un cas.

Résultats. Le 11 mai 2006, à 16h, une sexagénaire, diabétique, est mordue à la main par un serpent. A 17h15, elle présente une sensation de brûlure, un œdème du dos de la main. La pulpe du 3^{ème} doigt est ecchymotique et le doigt œdématié. L'envenimation est évaluée grade 1. A 18h, apparaissent une gêne et une douleur en axillaire, sans œdème décelable. Une corticothérapie et une antibiothérapie sont débutés. La biologie est normale. Dans la nuit, le dos de la main devient cyanique. Le 12 au matin, l'œdème a progressé jusqu'au tiers de l'avant bras. Un trajet cyanique remonte vers la racine du membre. Le 3^{ème} doigt est inflexible et siège d'une nécrose pulpaire. Le bilan biologique est inchangé. Les lésions sont évaluées grade 2. Après avis du centre antipoison, une perfusion de 4 ml de Viperfav® est décidée qui, venant du CHU, est débutée à 15h50, l'œdème a alors progressé jusqu'en axillaire. L'indication d'HBPM n'est pas retenue. A 19h30, une adénopathie est signalée et à 20h30, une légère ecchymose sous axillaire alors que l'œdème est inchangé. Il n'est pas réalisé de seconde perfusion de Viperfav®. Le 13 à 0h, la patiente mobilise mieux ses doigts et à 3h, l'œdème de la main diminue. Le 15, l'œdème et le ganglion ont nettement régressé. Il persiste une ecchymose de la main, des douleurs du creux axillaire et de la main, sans gêne fonctionnelle.

Conclusion. La constatation d'un œdème régional, grade 2 selon Audebert et al. [1], a posé l'indication de l'immunothérapie. Cette prescription n'aurait-elle pas pu être anticipée en acheminant d'emblée l'antivenin ? Mais bien que perfusé avec retard, le Viperfav® a permis une amélioration clinique. Une 2^{ème} perfusion aurait pu être réalisée puisque l'œdème n'avait pas diminué 4 heures après la fin de la perfusion [2]. Les thérapeutiques adjuvantes se discutent : les corticoïdes n'ont pas prouvé leur efficacité, les HBPM n'avaient effectivement pas d'indication et les antibiotiques, non systématiques, pouvaient être proposés devant le terrain et les lésions. Un avis précoce du centre antipoison semble indispensable pour poser l'indication du Viperfav® avec un schéma thérapeutique précis. Devant une telle observation, ne faut-il pas disposer aux urgences de l'antivenin ?

[1] F. Audebert, M. Sorkine, C. Bon. Envenoming by viper bites in France : clinical gradation and biological quantification by Elisa. *Toxicon* 1992 ; 30, 599-609

[2] P. Harry, L. de Haro, P. Asfar, J.M. David. Evaluation de l'immunothérapie antivipérine par fragments F(ab')₂ purifiés (ViperfavTM) par voie veineuse. *Presse Méd* 1999 ; 28, 1929-34

Mise en place d'une assistance circulatoire périphérique au cours d'une intoxication grave au propranolol

E. Dardare¹, D. Tran-Van, C. Braganca², N. Fritsch, A. Gentile, B. Fontaine

¹Département d'anesthésie et de réanimation, HIA Robert-Picqué, 33998 Bordeaux-Armées

²SAMU 33, Groupe Hospitalier Pellegrin-Tripode, 33076 Bordeaux cedex

Introduction. Les intoxications par B-bloquants entraînent parfois des défaillances cardio-circulatoires majeures où seules les techniques d'assistance circulatoire peuvent restaurer une hémodynamique satisfaisante. De telles techniques ne sont disponibles que dans certains centres hospitaliers et le transport de ces patients vers de tels centres est alors toujours une phase à haut risque. Comme l'illustre ce cas clinique, une parfaite coopération entre tous les maillons de la chaîne de santé est alors nécessaire.

Observation. Une patiente de 34 ans a été admise au SAU d'un hôpital de proximité pour malaise évoluant rapidement vers un coma puis état de choc cardiogénique suite à l'ingestion de fortes doses de propranolol. Malgré la mise en œuvre du traitement conventionnel associant glucagon, adrénaline, isoprénaline et sonde d'entraînement électrosystolique l'état de choc est resté réfractaire. Le transfert a été réalisé par une équipe médicalisée du SAMU dans le but de mettre en place une assistance circulatoire périphérique (type ECLS). Un dispositif de massage cardiaque automatique a été disposé en cas de dégradation durant le transport. 3h30 après son admission aux urgences de l'hôpital de proximité la patiente a bénéficié d'une assistance circulatoire permettant de recouvrer une hémodynamique parfaitement stable. La patiente a été sevrée de l'assistance 36 heures plus tard sans séquelle cardiaque ou neurologique. L'évolution est restée favorable avec une sortie de réanimation au 7^{ème} jour.

Discussion. L'avènement des techniques d'assistance circulatoire périphérique a permis de transformer le pronostic des intoxications par cardiotropes en particulier pour les plus graves d'entre-elles. Mais ces techniques, pour être efficaces, requièrent une identification rapide de l'état de choc réfractaire, conduisant à prendre la décision de transférer le patient. Cette décision est particulièrement difficile à prendre. Trop précoce, on prend le risque d'encombrer inutilement les centres d'assistance circulatoire. En revanche, un transfert trop tardif fait courir le risque que des dysfonctions d'organes s'installent et persistent une fois l'assistance circulatoire en œuvre. Aussi, certains [1] ont proposés des algorithmes décisionnels permettant de définir une stratégie de prise en charge.

Conclusion. Même si le traitement conventionnel reste au premier plan dans la prise en charge des intoxications médicamenteuses par cardiotropes, une bonne connaissance des techniques et des indications d'assistance circulatoire est indispensable.

[1] Babatasi G al. Arch Mal Cœur Vaiss 2001 ; 94 :1386-92

Intoxications aux cardiotoxiques : Approche multidisciplinaire en Gironde

K. Deydier, C. Bragança

SAMU-SMUR, CHU Pellegrin, place Amélie Raba-Léon 33000 Bordeaux

Introduction. Les intoxications aiguës aux médicaments cardiotoxiques ont un pronostic sévère avec une mortalité élevée. Leur prise en charge s'est améliorée depuis quelques années, grâce à l'utilisation de techniques chirurgicales d'assistance circulatoire. Depuis janvier 2007, un protocole spécifique pour la gestion précoce et optimale de ces intoxications a été mis en place après information des différentes équipes.

Méthodologie. Depuis janvier 2007, un protocole spécifique pour la gestion optimale de ces intoxications graves a été mis en place après information des différentes équipes. Les critères d'inclusion retenus sont les critères de choc réfractaire définis par l'équipe de F. Baud et coll.. Le médecin régulateur est aidé par le score ETC pour décider des moyens déclenchés et dispose de fiches pour décider de l'orientation du patient.

Résultats. Au cours du premier semestre 2007, cinq patients (quatre femmes et un homme) ont été concernés, leur âge moyen est de 27 ans avec des extrêmes allant de 15 à 45 ans. Outre les traitements conventionnels de l'état de choc réfractaire et de l'effet stabilisant de membrane (remplissage, amines, glucagon, bicarbonates...), nous disposons d'un dispositif de massage cardiaque automatisé. Quatre patientes ont bénéficié d'une assistance circulatoire, le cinquième patient a été l'objet d'une surveillance hémodynamique à l'hôpital cardiologique. Quatre patients sont ressorti de l'hôpital après une récupération ad integrum de leur fonction cardiaque et neurologique ; le cinquième patient en arrêt cardio-respiratoire avant l'arrivée du SMUR a récupéré sa fonction cardiaque mais était malheureusement en état de mort encéphalique.

Conclusion. L'assistance circulatoire est un nouveau mode de traitement des intoxications aux cardiotoxiques. La difficulté de mise en place de cette technique, les risques encourus pour le patient doivent entrer en ligne de compte dans son application pratique; ces questions pourraient en partie être résolues par la notion de seuil thérapeutique au delà duquel le choc cardiogénique toxique est considéré réfractaire.

Utilisation de l'hydroxocobalamine après ingestion volontaire de sels de cyanure : A propos d'une observation.

JL. Fortin¹, S. Waroux², B. Debien³, C. Renard³, L. Domanski²⁻⁴, J.J. Kowalski²

1-Samu 25, CHU J. Minjoz, 3 bd Alexander Fleming, 25 030 Besançon Cedex

2-Service médical, Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris, Bd de Port Royal, 75013 Paris

3-HIA Percy, 101 avenue Henri Barbusse, 92141 Clamart Cedex

4-HIA Robert Picqué, BP 28, 351 route de Toulouse, 33998 Bordeaux Armées

Introduction :

L'intoxication cyanhydrique aiguë est plus souvent la conséquence d'inhalation de fumées d'incendie, nous relatons ici le cas d'une intoxication par ingestion de cyanure de potassium traitée par l'hydroxocobalamine.

Observation :

Un patient âgé de 48 ans, biochimiste, lors d'une tentative de suicide a ingéré un flacon de 25 grammes de cyanure de potassium vers 08h00 du matin. Il est retrouvé vers 08h10, inconscient par un membre de sa famille. Le premier examen médical effectué par le médecin de Smur révèle un patient inconscient (Glasgow = 3), avec présence de gasps, une tachycardie notée à 130 cycles/mn, une tension artérielle conservée égale à 160/80 mm de Hg. Une voie veineuse périphérique est posée immédiatement, un prélèvement sanguin est effectué avant l'administration IV d'hydroxocobalamine (10 g). Une intubation oro-trachéale est réalisée. Ultérieurement, un dosage sanguin est réalisé et confirme l'intoxication avec un taux de 3,64 mg/l potentiellement létal (DL 50 = 2,5 mg/l). L'électrocardiogramme initial montre des troubles de la repolarisation dans l'ensemble des dérivations. Durant le transport vers le service de réanimation, le patient présente des signes de réveil neurologique, une sédation IV continue (midazolam + fentanyl) est maintenue. L'évolution ultérieure du patient est la suivante : une normalisation de l'électrocardiogramme après l'administration d'hydroxocobalamine, une normalisation progressive en 3 jours de l'acidose métabolique, un réveil neurologique et une extubation est possible au 3^e jour. Le patient a quitté le service de réanimation pour le service de psychiatrie au 6^e jour sans aucune séquelle en particulier neurologique.

Conclusion :

Cette observation démontre l'efficacité de l'hydroxocobalamine dans le cas d'intoxication par ingestion de sels de cyanure

Intoxications par des préparations herbicides contenant du paraquat **Etude rétrospective des cas notifiés au système français de toxicovigilance (2004-2006)**

R. Garnier¹, P. Saviuc², D. Chataigner¹, A Cochet³, P. Nisse⁴, P. Harry⁵, les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Reims, Strasbourg et Toulouse, le réseau Phyt'Attitude (MSA) et Syngenta-France
1- CAPTV Paris ; 2- CTV Grenoble ; 3- InVS ; 4- CAPTV Lille ; 5- CAPTV Angers

Le comité de coordination de la toxicovigilance a été saisi par la Direction générale de la santé et la Direction générale de l'alimentation, pour faire l'analyse des observations d'intoxication humaine par le paraquat postérieures à 2003.

Méthodes : Les 10 centres antipoison et les 3 centres de toxicovigilance, le réseau Phyt'attitude de la Mutualité sociale agricole et la compagnie Syngenta-France ont été interrogés et invités à transmettre les dossiers de cas dont ils avaient connaissance et qui étaient survenus sur le territoire français entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2006.

Résultats : Cent-quatre (104) dossiers concernant 105 personnes ont été collectés. Pendant la période d'observation, les ventes en France des préparations herbicides contenant du paraquat ont diminué de 65 %, tandis que la réduction du nombre de cas notifiés annuellement n'était que de 47 %. Trente-et-un pour cent des cas colligés sont survenus dans un département ou un territoire d'outre-mer, alors que ces zones géographiques n'ont utilisé que 13,3 % du paraquat consommé sur l'ensemble du territoire français. Douze personnes ont été victimes de projections oculaires responsables de conjonctivite ou de kérato-conjonctivite généralement bénigne. Seize personnes ont eu une contamination cutanée et seulement trois d'entre elles, des ulcérations cutanées après un contact prolongé. Vingt-et-une personnes ont été exposées au paraquat par voie respiratoire ; deux d'entre elles ont eu des signes d'irritation bénins ; aucune n'a eu d'intoxication systémique imputable à l'herbicide. Huit individus ont ingéré accidentellement une préparation contenant du paraquat et l'un d'entre eux est décédé. Il s'agissait d'un malade alcoolique qui a pu ingérer une forte dose de l'herbicide qui avait été déconditionné dans un emballage alimentaire. Dans tous les autres cas dont l'évolution est connue, la dose ingérée était faible ou très faible et l'intoxication a été bénigne ou modérée. Quarante-trois personnes ont ingéré volontairement du paraquat ; 25 (58 %) de ces intoxications volontaires ont eu lieu dans des départements ou des territoires d'outre-mer ; l'évolution n'est connue que dans 38 cas : 11 (29 %) de ces malades ont guéri sans séquelle, 25 (66 %) sont morts et 2 (5%) ont survécu avec des séquelles pulmonaires. Dans 10 cas, des affections diverses ont été rapportées à l'exposition répétée au paraquat ; le caractère causal de l'association était douteux, dans tous les cas.

Discussion : Les principales informations apportées par cette étude rétrospective sont :

- La diminution des cas d'exposition au paraquat parallèlement à la diminution des chiffres de vente pour ce qui concerne la métropole. Cette diminution pourrait être reliée aux mesures de réduction de risques prises dans le passé : information, limitation de concentrations, adjonction de colorants, d'épaississant et d'amérisant, limitation réglementaire de l'utilisation aux seuls professionnels de l'agriculture... Il persiste cependant quelques cas d'intoxication volontaires et accidentels et ceux qui font suite à une ingestion sont souvent graves.

- La surreprésentation des départements et des territoires d'outremer, alors même que l'éloignement des outils de collecte des cas d'intoxication dans ces territoires entraîne probablement une sous-estimation de l'incidence réelle. Elle résulte probablement de la conjonction de plusieurs facteurs : une plus large utilisation agricole du paraquat, une accessibilité plus facile hors de cette utilisation professionnelle (en dépit des dispositions réglementaires) et un recours fréquent à cet herbicide à des fins suicidaire, facilité par la médiatisation de cas d'intoxication graves.

Étude des benzodiazépines dans les échantillons biologiques et leur rapport avec l'alcool

J. Joaquim¹, I. Monteiro¹, C. Rocha¹, P. Proença²

¹ Sector de Farmácia – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, 3040-162 Coimbra – Portugal

² Laboratório de Toxicologia Forense - Instituto Nacional de Medicina Legal, 3000-213 Coimbra – Portugal

Introduction. Les benzodiazépines (BZD) se trouvent être parmi les médicaments les plus prescrits et sont utilisés comme tranquillisant, inducteur du sommeil, hypnotique, antiépileptique, anticonvulsivant, relaxant musculaire et pour le traitement de l'alcoolisme. Vu leur basse toxicité, elles sont très peu utilisées dans les tentatives de suicide. Cependant en association à d'autres déprimeurs du système nerveux central (l'alcool), elles peuvent mener à la mort.

L'objectif de ce travail a été de rechercher la prévalence des BZD et leur association avec l'alcool dans les échantillons biologiques provenant du Serviço de Toxicologia Forense (STF) de la Delegação de Coimbra de l'Instituto Nacional de Medicina Legal (INML), entre 2003 et 2004. Dans les cas positifs, la concentration d'alcool et l'étiologie médico-légale présente ont été identifiées.

Méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive corrélationnelle à caractère transversal. Une «grille d'enregistrement» a été utilisée pour recueillir les données et a permis la transcription et l'organisation des informations obtenue.

Le traitement des données a été l'objet d'une méthode statistique descriptive qui a permis de décrire et de caractériser l'échantillon. Les tests du Chi 2 et de Mann-Whitney ont ensuite permis de démontrer l'existence d'un rapport entre les variables analysées.

Résultats. Entre Janvier 2003 et Décembre 2004, le STF a reçu 960 demandes d'analyses toxicologiques concernant la recherche de benzodiazépines. Pendant l'année 2003, sur 337 analyses, 50 échantillons se sont révélés positifs (15%). Parmi eux, 46% des échantillons concernent des hommes et 50% des femmes. En 2004, le nombre de demandes a augmenté à 623 ainsi que le nombre de cas positifs (93), soit 15%. 63,4% sont des hommes, et 36,6% des femmes.

Conclusion. Les données obtenues permettent de conclure que les médicaments psychotropes de la famille des BZD sont associés à de l'alcool dans un pourcentage assez important des échantillons biologiques. Par cela il nous semble donc important d'inclure les médicaments psychotropes dans les soins de pharmacovigilance au Portugal.

Les Intoxications fatales associées au métomil dans l'archipel de Madère

J. Joaquim¹, O. Pereira¹, C. Rocha¹, P. Proença²

¹ Sector de Farmácia – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, 3040-162 Coimbra – Portugal

² Laboratório de Toxicologia Forense - Instituto Nacional de Medicina Legal, 3000-213 Coimbra – Portugal

Introduction : Le métomil est un insecticide carbamate utilisé essentiellement dans l'agriculture pour la protection de diverses cultures. Cependant, il présente une haute toxicité pour l'Homme et est associé à de nombreuses **intoxications aiguës** souvent fatales. Ce pesticide peut être absorbé par la voie orale, par inhalation ou au travers de la peau. Il est très toxique par ingestion et sa toxicité est modérée par inhalation. La métabolisation dans l'organisme est rapide. Cependant, la voie d'absorption, la durée d'exposition et la concentration font varier cette toxicité, ainsi que les symptômes observés. L'objectif de ce travail a été l'évaluation du nombre d'intoxications aiguës sur la population de l'archipel de Madère associé à l'ingestion de métomil pendant les années 2003 et 2004.

Méthodes : Étude du type rétrospective descriptive corrélationnelle. Des méthodes descriptives et d'inférence statistiques ont été utilisées. Tous les individus décédés par métomil pendant ces deux années, référenciés par le Tribunal Judiciário do Distrito do Funchal (TJDF) ont été inclus dans l'échantillon et les prélèvements ont été envoyés au Serviço de Toxicologia Forense da Delegação de Coimbra, de l'Instituto Nacional de Medicina Legal (INML) où ont été effectuées la détection et la confirmation de la présence du métomil dans les cas suspect d'intoxications par pesticides.

Résultats : Pendant l'année 2004, 49 analyses de pesticides ont été demandées par le TJDF, parmi lesquelles 23 était positives pour le métomil. Ce nombre a augmenté de 20,7% de cas positifs en 2003, à 79,3% en 2004.

Le sexe masculin est celui qui s'intoxique le plus, et la plupart des individus (30,4%) appartient à la tranche d'âge 55 - 64 ans, suivi par les tranches 35-44 et 45-54 ans.

Sur les 21 cas où la détermination de l'alcoolémie a été réalisée, (72,3% du total), il a été vérifié que la plupart des individus (41,4%) possédait une concentration sanguine d'éthanol supérieur à 1,2 g/l, et que 3 seulement avaient une alcoolémie nulle. Les alcoolémies les plus élevées accompagnant l'ingestion de pesticide se retrouvent chez les hommes.

Conclusion : Notre étude révèle l'augmentation du nombre de cas fatals, par intoxication au métomil sur l'archipel de Madère pendant les années 2003 et 2004. Cette situation est en train d'atteindre des proportions préoccupantes qui nous emmène a réfléchir à ce problème.

Risques liés aux huiles minérales lors de piqûres accidentelles avec des vaccins vétérinaires : Étude rétrospective au Centre Antipoison Toxicovigilance d'Angers.

G. Meyer¹, A. Monteiro Rodrigues², L. Lagarce², P. Harry²

¹Interne en médecine du travail, CHU, 49933 Angers cedex 09

²Centre Antipoison Toxicovigilance d'Angers, CHU, 49933 Angers cedex 09

Introduction. L'injection accidentelle humaine de vaccins vétérinaires est à l'origine de trois types de risque : le risque septique lié à la piqûre avec une seringue souillée, celui, rare, de zooanthropose et celui lié aux huiles minérales utilisées comme excipient (en général paraffine liquide légère). L'injection sous-cutanée d'huiles minérales entraîne une réaction inflammatoire à corps étranger avec formation d'un granulome géantocellulaire et une fibrose. Elle aboutit à une compression vasculaire et une nécrose, d'autant plus que l'injection a lieu dans un espace clos.

Matériels et Méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective sur les 123 dossiers du centre antipoison d'Angers concernant l'injection accidentelle humaine de vaccins vétérinaires entre le 1^{er} janvier 2000 et le 29 juin 2007. Les données ont été saisies dans tableau Excel et une analyse quantitative des données a été réalisée.

Résultats. Les circonstances sont professionnelles dans 94% des cas, et surviennent lors d'accidents de vaccination de volailles dans 54% des cas. Le vaccin en cause est connu dans 64% des cas et il s'agit d'un vaccin vétérinaire contenant des huiles minérales dans 41% des cas (vaccins inactivés). Le siège de la piqûre est la main dans 70% des cas et seulement 5 intoxiqués sur 123 présentent un tableau de gravité clinique forte au moment de l'appel. Les complications concernent 10 intoxiqués, toutes les complications sont chirurgicales et au niveau de la main. Deux cas ont eu un parage, un cas a eu un drainage articulaire et 1 cas a eu le drainage d'un phlegmon pour complication septique avec un vaccin vivant non huileux. Suite à l'injection d'un vaccin vétérinaire inactivé huileux dans une articulation il y a eu une synovectomie, suite à l'injection dans les parties molles il y a eu 4 parages et l'excision d'une nécrose de la pulpe. Des séquelles ont été retrouvées chez 10 des 123 intoxiqués (9 séquelles esthétiques et une séquelle fonctionnelle).

Conclusion. Dans la littérature médicale on retrouve 6,5% de complications lors d'injections accidentelles humaines de vaccins vétérinaires ce qui est voisin des 8% de notre série. Ces complications concernent toutes des injections dans la main et les lésions nécrotiques concernent surtout les vaccins huileux. La conduite à tenir devant ce type d'accident est d'abord de s'enquérir sur la présence d'huiles minérales dans l'excipient du vaccin, de prescrire une antibiothérapie et de proscrire les anti-inflammatoires pour le risque septique, de poser l'indication d'un geste chirurgical en urgence lors d'injection dans un espace clos de la main : pulpe digitale, articulation, gaine tendineuse ou en cas d'aggravation secondaire.

Evaluation de la toxicité aiguë des antalgiques de palier 2 : existe-t-il un excès de risque d'intoxications graves avec le dextropropoxyphène ?

P. Saviuc¹, R. Garnier², J. Manel³, P. Harry⁴ et le comité de coordination de toxicovigilance

¹Centre Toxicovigilance Grenoble, ²Centre antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) Paris, ³CAPTV Nancy, ⁴CAPTV Angers

Contexte. Le dextropropoxyphène (DXP) est un antalgique, prescrit en deuxième intention (palier 2). Sa sécurité d'utilisation ayant été remise en cause au Royaume-Uni et en Suède (nombre élevé de décès), l'agence européenne a demandé une évaluation. Le Comité de coordination de la toxicovigilance a été sollicité par l'Afssaps pour le volet « intoxications aiguës ». Une première étude avait été réalisée pour évaluer les variations temporelles de la mortalité des intoxications par DXP et avait été présentée lors du congrès de la STC à Lille en 2005. Parmi les conclusions, une évaluation comparée de la gravité des intoxications par le DXP et les autres antalgiques de palier 2 avait été recommandée.

Objectif. Comparer la gravité des intoxications par DXP, tramadol (TRA) et codéine (COD).

Méthode. Interrogation du système d'information commun des CAPTV (Sicap) et des bases locales pour dénombrer les intoxications colligées entre 2000 et 2005 avec signes de gravité (convulsions, atteintes respiratoire et cardiovasculaire) et décès dans lesquelles DXP, TRA ou COD étaient « impliqués ». La comparaison a été pondérée par les chiffres de vente.

Résultats. Parmi 1 098 755 dossiers, 16 217 intoxications, 58 décès et 92 cas de convulsions dans lesquels l'un des 3 antalgiques était impliqué ont été recensés (tableau 1).

Tableau 1. Dénombrement des cas colligés dans les CAPTV, 2000-2005

	intoxications	Décès	convulsions	compl. resp.	compl. cardio.
COD	3 595	10	4	29	72
DXP	9 768	35	26	77	180
TRA	2 854	13	62	63	90
total	12 622	58	92	169	342

Rapporté aux chiffres de vente (tableau 2), le nombre plus élevé de décès associé au DXP (35) n'est pas confirmé. La plus grande implication du TRA dans la survenue de convulsions (62) est confirmée par les autres indicateurs (fréquence 7-10 fois plus élevée, tableau 2).

Tableau 2. Taux d'intoxications, de décès, de convulsions et de complications cardiorespiratoires
(par million de mois de traitement)

	intox	Décès	convulsions	compl. resp.	compl. cardio.
COD	328,338	0,913	0,365	2,649	6,576
DXP	162,721	0,583	0,433	1,283	2,999
TRA	167,759	0,764	3,644	3,703	5,290

Discussion. Les indicateurs de gravité des intoxications aiguës par le DXP sont très en deçà de ceux obtenus dans d'autres pays européens. La moindre disponibilité du DXP en est une explication possible : conditionnement unitaire en France, « en vrac » au Royaume-Uni, avec une quantité de matière active par conditionnement limitée, du fait de l'association systématique au paracétamol, lui-même limité en France à 8 g par conditionnement. Il faut aussi rappeler qu'il s'agit ici de spécialités présentes listées au moment du décès, notamment chez la personne âgée, non nécessairement en cause dans le décès.

Par ailleurs, la fréquence relativement peu élevée des intoxications par DXP en France peut être expliquée par un recours préférentiel aux psychotropes lors du geste suicidaire.

Conclusions. Malgré quelques limitations méthodologiques, l'analyse des cas notifiés dans les CAPTV a permis de montrer pour le DXP (versus TRA et COD) une incidence des intoxications mortelles pondérée par les ventes du produit du même ordre de grandeur et une fréquence de complications moindre.

Intoxication volontaire à la spiroxamine : à propos d'un cas

C. Tournoud¹, F. Kara², A. Tracqui³, N. Ihadadene¹, F. Flesch¹, M.Hasselmann²

¹ Centre Antipoison, CHU, 67000 Strasbourg

² Service de Réanimation Médicale, Pavillon Pasteur, CHU, 67000 Strasbourg

³ Laboratoire de Toxicologie/Institut de Médecine Légale, CHU, 67000 Strasbourg

Introduction. La spiroxamine, fongicide appartenant à la famille des spiroketalamines, est utilisé dans le traitement des cultures céréalières et des vignes. Elle inhibe la synthèse des stérols chez les champignons. Nous rapportons une première observation humaine d'intoxication à la spiroxamine.

Cas clinique. Un homme de 37 ans, ayant comme antécédent de nombreuses intoxications volontaires par ingestion d'organophosphorés (11), est retrouvé en coma Glasgow 3 ; il présente des vomissements, une hypersialorrhée, un encombrement bronchique, une mydriase bilatérale aréactive, des myoclonies puis des convulsions et un arrêt cardiorespiratoire rapidement récupéré. A coté de ce patient, ouvrier dans une exploitation viticole, a été trouvé un bidon de Hoggar[®] vide (DSI : 700 ml). A l'admission en Réanimation, le patient est comateux avec une mydriase bilatérale aréactive. L'évolution est marquée par une rhabdomyolyse et une cytolyse hépatique modérées, une pneumopathie d'inhalation et une encéphalopathie post-anoxique d'évolution favorable mais avec des troubles cérébelleux et mnésiques séquellaires. En raison des signes cliniques et des antécédents du patient, celui-ci a été traité par Contrathion[®] pendant 7 jours

Discussion. Le Hoggar contient 500 g/l de spiroxamine dans 25% d'alcool benzylique. Il y a peu de données dans la littérature sur la spiroxamine. Ce composé aurait, d'après les données animales, des propriétés irritatives digestives, une toxicité hépatique ainsi qu'une neurotoxicité modérée (incoordination motrice et diminution de la force musculaire).

Le dosage de spiroxamine réalisé par LC-MS/MS a mis en évidence une concentration sanguine de 10,07 mg/l et une concentration urinaire de 42,2 mg/l ; il n'existe pas, actuellement, de concentrations de référence, aucun cas d'intoxication humaine n'ayant été publié à ce jour. Les cholinestérases sériques étaient à 5275 UI/l à l'admission et à 3883 UI/l à J5 (normes : 5320-12920 UI/l).

Conclusion. Dans le cas présent, il s'agit probablement d'une intoxication mixte (organophosphorés et spiroxamine) ce qui ne permet pas d'attribuer les éléments cliniques spécifiquement à la spiroxamine, d'autant plus que celle-ci est solubilisée dans de l'alcool benzylique dont la toxicité est également digestive et neurologique. Cependant, dans ce premier cas clinique rapporté, les concentrations sanguines et urinaires peuvent servir de référence.

Intoxication par l'arsenic de la propriétaire d'une entreprise viticole

A.Villa¹, J.Poupon², P. Hausfater³, R. Garnier¹

¹ Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Paris, 200 rue du faubourg Saint Denis, 75475 Paris cedex 10

² Laboratoire de toxicologie, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris

³ Service de médecine interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 bd de l'Hôpital, 75651 Paris cedex

Introduction :

La viticulture utilise de nombreux produits phytosanitaires, notamment pour traiter les maladies cryptogamiques de la vigne. Certains d'entre eux peuvent être responsables d'intoxications graves, dont les circonstances de survenue ne sont pas toujours professionnelles.

Observation :

Mme C., âgée de 45 ans consulte son médecin traitant pour une gastro-entérite apyrétique, résolutive en 5 à 6 jours. Un mois plus tard, elle se plaint de paresthésies à type de fourmillements et d'engourdissements des pieds et des mains. Son médecin traitant constate une polyneuropathie sensitivo-motrice distale des 4 membres et l'hémogramme montre une leucopénie (1500 éléments/mm³) ainsi qu'une anémie (11 g/dl). L'électromyogramme objective une axonopathie distale, sensitivo-motrice, marquée. Le myélogramme établit l'origine centrale de la cytopénie. Mme C. est adressée en consultation de toxicologie. Des dosages d'arsenic sanguin, urinaire et dans les ongles montrent des concentrations d'arsenic respectivement 34 µg/l, 3233 µg/g de créatinine, 198 µg/g. Les concentrations capillaires sont également très élevées et permettent de fixer le début de la contamination à la date d'apparition de la diarrhée et de montrer qu'elle s'est poursuivie jusqu'à la date de la première consultation en toxicologie, 5 mois après l'épisode diarrhéique initial. La patiente n'est hospitalisée que 3 mois plus tard. L'interrogatoire met en évidence des conflits conjugaux, Mme C. ayant découvert récemment que son mari a une liaison extra conjugale. Il faut noter par ailleurs que le domaine viticole est géré par ce dernier mais qu'il appartient à la famille de Mme C. La concentration urinaire d'arsenic est moins élevée que 3 mois plus tôt, mais témoigne d'une contamination récente (1124 µg/g de créatinine). La décroissance progressive de l'arsenicurie pendant l'hospitalisation indique un arrêt de l'exposition pendant celle-ci. Un nouveau dosage d'arsenic dans les cheveux montre des concentrations normales d'arsenic du 5^{ème} au 7^{ème} mois après l'épisode initial, ce qui établit l'absence de recontamination pendant cette période. Au cours de cette hospitalisation, les arsenicuries des 2 filles et du mari de Mme C. sont mesurées : elles sont normales. L'enquête environnementale effectuée par la DDASS montre que la seule source d'arsenic au domicile est une préparation antifongique contenant 250 g/L d'arsénite de sodium. Ce produit phytosanitaire était déjà interdit lorsque les premiers signes d'intoxication sont apparus ; il n'était plus utilisé dans l'exploitation viticole depuis plus d'un an. Une origine professionnelle est donc écartée. La patiente dénie une prise volontaire de son fait et porte plainte contre X. Elle est revue en consultation 11 mois après le 1^{er} épisode diarrhéique. L'examen clinique est normal ; la concentration urinaire d'arsenic est de 25 µg/g de créatinine ; on constate que Mme C. a fait couper et décolorer ses cheveux ce qui complique le suivi de l'intoxication arsenicale. L'électromyogramme montre une amélioration de la polyneuropathie.

Conclusion :

Mme C. a été intoxiquée par l'arsenic. Une cause professionnelle est exclue car l'arsenic n'était plus utilisé depuis plus d'un an dans son exploitation viticole. Une intoxication criminelle ou une prise volontaire sont les deux pistes les plus plausibles.

Intoxication par des médicaments ayurvédiques : à propos d'un cas

A. Villa¹, J. Poupon², V. Levy³, R. Garnier¹

¹ Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du Faubourg Saint Denis 75475 Paris cedex 10

² Laboratoire de Toxicologie, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris

³ Service d'hématologie, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Velfaux, 75010 Paris

Introduction :

Ayurveda est une philosophie et un art de vivre hérité de l'Inde ancienne qui utilise notamment des méthodes naturelles de soins et de prévention. Les remèdes qu'elle propose ont la réputation d'être inoffensifs parce qu'ils sont naturels. En fait ils contiennent souvent des ingrédients nocifs, en particulier des métaux lourds.

Observation :

Mme S. consulte son médecin traitant pour une asthénie qui s'aggrave rapidement, une anorexie et des douleurs épigastriques, sans troubles du transit. Le bilan découvre une anémie (Hb : 9,1g/dL) normochrome (CCMH : 32,8g/dL), normocytaire (VGM : 90 μ m³). Il n'y a pas de carence martiale ; le bilan hépatique et la fibroscopie œsogastroduodénale sont normaux. Mme S. est hospitalisée pour le bilan de son anémie qui s'aggrave (Hb : 8,6 g/dl, CCMH : 33 g/dl, VGM : 88 μ m³). C'est à ce moment que le diagnostic d'intoxication saturnine est évoqué pour la première fois. La plombémie mesurée est élevée : 673 μ g/l. L'interrogatoire minutieux de la patiente nous apprend que Mme S. est friande de médecine traditionnelle. Elle a consulté un médecin ayurvédique à Paris pour traiter une gonarthrose, 4 mois auparavant. Ce médecin lui a prescrit trois comprimés différents (n°1 : 2 fois/jour, n°2 : 4 fois/jour, n°3 : 4 fois/jour. Mme S. a ressenti une très nette amélioration de sa gonarthrose trois jours après le début du traitement. Mais six semaines plus tard sont apparues l'asthénie puis l'anorexie et les douleurs épigastriques. Une analyse toxicologique des comprimés découvre des concentrations élevées de plomb (n°1 : 145 μ g/cp, n°2 : 19050 μ g/cp, n°3 : 0 μ g/cp), et aussi d'arsenic (n°1 : 975 μ g/cp, n°2 : 2486 μ g/cp, n°3 : 21 μ g/cp) et de mercure (n°1 : 12585 μ g/cp, n°2 : 11177 μ g/cp, n°3 : 7 μ g/cp). Pendant les 52 jours de son traitement ayurvédique, Mme S. a ingéré 3972,16 mg de plomb, 623 mg de mercure et 3625 mg d'arsenic. La patiente a bénéficié de deux cures d'acide dimercaptosuccinique (Succicaptal[®] : 10 mg/kg, 3 fois par jour pendant 5 jours) ; la plombémie de contrôle après la dernière cure est alors de 396 μ g/l.

Conclusion :

Il s'agit du deuxième cas d'intoxication par médicaments ayurvédiques rapporté en France¹. Dans ce cas de l'arsenic, du mercure et surtout du plomb étaient présents dans les comprimés. Ces médicaments ont été à l'origine d'une intoxication saturnine. La prise en charge toxicologique tardive n'a pas permis d'objectiver l'intoxication par les deux autres éléments. L'emploi de remèdes traditionnels est de plus en plus fréquent et beaucoup d'entre eux contiennent des ingrédients toxiques. Ce type de consommation est rarement signalé spontanément par les utilisateurs ; il faut donc penser à les questionner sur leurs habitudes thérapeutiques et leurs consommations médicamenteuses. Il est indispensable d'informer les consommateurs des risques encourus avec ce type de thérapeutique et.

1. Garnier R, Poupon J. Intoxication par le plomb résultant de l'utilisation d'un remède traditionnel indien. *Presse Med* 2006 ; 35 : 1177-1180.

Concentration élevée de plomb dans des jouets distribués en France. Evaluation du risque et remarques sur la communication effectuée

A. Villa¹, R. Garnier¹

¹ Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Paris, 200 rue du faubourg de Paris, 75475 Paris cedex 10

Introduction :

La mondialisation, extension planétaire des échanges, désigne un processus historique par lequel des individus, des activités humaines et des structures politiques voient leur dépendance mutuelle et leurs échanges matériels autant qu'immatériels s'accroître sur des distances significatives à l'échelle de la planète. Elle consiste en l'interdépendance croissante des économies et contribue à l'expansion des échanges et des interactions humaines. Cette mondialisation pousse les firmes à considérer comme un seul et même Marché l'ensemble des pays. Ainsi de nombreuses préparations et articles distribués dans l'Union Européenne sont produits hors de ses frontières. La législation n'étant pas identique entre pays communautaires et extra communautaires, il est capital que les distributeurs s'assurent que leurs fournisseurs étrangers respectent les obligations réglementaires sanitaires communautaires, en particulier celles visant la sécurité des produits.

Les faits :

Le Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Paris a été contacté en avril 2007 par courrier et par téléphone par un industriel ayant découvert des concentrations de plomb (3138 mg/kg) et de chrome (191 mg/kg) supérieures aux valeurs autorisées par la réglementation française (plomb 90 mg/kg, chrome : 60 mg/kg), dans des peintures recouvrant des jouets de bois destinés aux enfants qu'il commercialisait. Une demande d'évaluation de risque a été formulée par écrit par l'industriel : Un rapport détaillé lui a été rendu dans les jours suivant la demande. Les conclusions en étaient les suivantes :

« Les concentrations maximales réglementairement autorisées dans les jouets pour le plomb et le chrome sont dépassées dans cette peinture pour jouet. Du point de vue du risque toxicologique, le paramètre déterminant est le plomb :

- une élévation de la plombémie est prévisible, si l'apport quotidien de plomb est d'au moins 3,5 µg/kg/j, soit 35 µg/j chez un enfant de 10 kg ;
- cette dose quotidienne serait dépassée si l'ingestion de peinture était d'au moins 12 mg/j, ce qui est très faible ;
- toute élévation de la plombémie s'accompagne de troubles cognitifs ;
- les troubles cognitifs induits par le plomb sont durables et la cinétique d'élimination de ce métal est très lente (sa demi-vie biologique terminale est supérieure à 10 ans. »

C'est seulement quatre mois plus tard le DUS (DGS), adressait un message d'alerte à la population et aux professionnels de santé afin de les informer de la toxicité des peintures recouvrant les jouets distribués par cet industriel et que celui-ci rappelait les articles concernés. Dans sa communication avec le public, le distributeur des jouets a constamment affirmé qu'il avait informé les pouvoirs publics et la presse dès la découverte de l'anomalie.

Prise en charge des body-packers : évaluation de la paraffine sur le latex.

Vitet S., Monteiro Rodrigues. A., Hevin N., Lagarce F., Harry P.

Centre Antipoison d'Angers - Pharmacie,
Centre Hospitalier Universitaire, 4 rue Larrey 49033 Angers cedex 01, France.

Introduction: Les huiles minérales sont réputées détériorer rapidement le latex. Plusieurs études expérimentales in vitro ont démontré (prouvé) une altération du latex par les tests de résistance à la traction, ainsi que les tests de pression et de volume d'éclatement [1]. Pour la prise en charge de ces body-packers certains auteurs conseillent l'utilisation de laxatifs huileux ou osmotiques pour accélérer l'évacuation des paquets par voie naturelle. En 1998, est publiée une alerte sur le risque de rupture de paquets favorisée par un traitement de paraffine à l'origine d'une intoxication mortelle à la cocaïne [2]. Une équipe médicale française recommande, en l'absence de tout signe de rupture et d'obstruction et si la fabrication des paquets paraît de qualité, la prescription d'un produit de contraste oral à visée diagnostique puis d'huile minérale jusqu'à évacuation totale [3]. Toutefois il n'existe pas d'étude randomisée précisant l'effet bénéfique et l'innocuité de la paraffine. Nous présentons une étude expérimentale in vitro afin d'évaluer la résistance et les éventuels phénomènes de rupture du latex en contact avec des laxatifs huileux ou osmotiques dans des conditions similaires au tractus digestif.

Méthode : Des boulettes de latex monocouches sont confectionnées et contiennent un colorant l'hélianthine de masse moléculaire voisine de celle de la cocaïne. Elles sont placées dans différents milieux pendant des durées de 2 et 6 heures : à pH=1,2 mimant l'acidité gastrique, à pH=8 proche de celui de l'intestin, l'un puis l'autre à la suite; au contact de l'huile de paraffine et de polyéthylène glycol (PEG).

Résultats : L'huile de paraffine est la seule à entraîner des modifications physiques macroscopiques du latex. Elle le rend perméable. L'acidité gastrique altère les propriétés du latex et majore les effets de la paraffine ou du PEG administrés secondairement. Le passage du colorant est supérieur avec la paraffine comparativement au PEG et ce quel que soit le milieu. En outre, il n'est pas nul avec ce dernier.

Conclusion : Cette étude in vitro révèle que les huiles minérales altèrent les propriétés physiques du latex et favorisent le passage de l'hélianthine. Ces effets délétères sont plus importants que ceux observés avec les PEG. Il nous paraît prudent d'éviter d'utiliser les laxatifs dans la prise en charge des body-packers. Les limites à ces conclusions sont que les paquets sont in vivo constitués de plusieurs couches de latex. Des études expérimentales animales seraient à présent souhaitables pour savoir si la paraffine altère la fiabilité de ces paquets multicouches.

[1] Voeller B et al. Mineral oil lubricants cause rapid deterioration of latex. *Contraception* 1989; 39(1):95-102.

[2] Visser L et al. Do not give paraffin to packers. *Lancet* 1998; 352:1352.

[3] Marc B, Baud F. Paraffin and body-packers. *Lancet* 1999; 353: 238-239.

Intoxication grave au Dépamide[®]

B.Herpe¹, A.Boyer¹, D.Gruson¹, G.Gbikpi-Benissan¹

¹Département de réanimation médicale, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex

Introduction : Le valpromide (Dépamide[®]) est de plus en plus utilisé comme alternative au lithium dans les troubles bipolaires. Il en résulte une augmentation importante des intoxications admises en réanimation, en particulier des formes graves pouvant conduire au décès.

Méthode : Nous rapportons le cas d'une adolescente de 14 ans, aux antécédents de multiples intoxications médicamenteuses, hospitalisée en réanimation médicale dans les suites d'une intoxication grave au valpromide (90 cps Dépamide[®]). Douze heures après l'ingestion, le taux sanguin de valpromide était de 300mg/L (taux thérapeutiques : 35-85mg/L). La présentation était celle d'un tableau mimant une mort encéphalique clinique avec installation sur 5 heures d'une mydriase bilatérale aréactive, pertes des réflexes du tronc cérébral, diabète insipide central et coma Glasgow 3 en l'absence de toute neurosédation. Par ailleurs, la patiente présentait un état de choc purement vasoplégique nécessitant un remplissage vasculaire massif et un soutien vasopresseur par noradrénaline (jusqu'à 5µg/kg/min). Enfin le tableau complet associait une acidose métabolique sévère (pH à 7.05) d'origine lactique (lactatémie 14mmol/L⁻¹) sans contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Un traitement antidote par L-carnitine est mise en place ainsi qu'une épuration extra rénale par hémofiltration veino-veineuse continue. Une amélioration rapide des dysfonctions d'organes est observée avec sevrage des amines en 72h et extubation sans séquelles à J4.

Discussion : L'intoxication au valpromide peut dans sa forme la plus grave mimer un état de mort encéphalique avec choc réfractaire et acidose lactique. La gravité du tableau ne doit pas être confondue avec une situation d'acidose lactique sur insuffisance circulatoire et doit conduire à une épuration extra rénale en urgence. Cette toxicité du valpromide est principalement liée à une dysfonction du métabolisme mitochondrial.

Lésions digestives induites par le bromure de pinavérium : Mécanismes lésionnels et conduite à tenir en cas d'exposition volontaire.

E. Puskarczyk¹, P. Tossa¹, C. Allouch², J-C. Tellaroli³, J. Manel¹

¹ Centre antipoison et de toxicovigilance, C.H.U. de Nancy, 54035 Nancy cedex

² Service d'accueil des urgences, hôpital Bel-air, 57100 Thionville

³ Service de gastro-entérologie, hôpital Bel-air, 57100 Thionville

Introduction. Le bromure de pinaverium est un médicament antispasmodique intestinal largement prescrit (DICETEL[®]). Si la notion d'irritation digestive demeure un effet indésirable connu pour ce médicament, la constitution de lésions gastro-oesophagiennes consécutives à une prise volontaire d'une quantité suprathérapeutique n'a pas été rapportée à ce jour. Après une présentation concise mais documentée d'un cas clinique, sont discutés les mécanismes lésionnels en cause. Un protocole de prise en charge des cas d'exposition volontaires intégrant cet aspect du risque est proposé.

Méthodes. Les caractéristiques galéniques du médicament princeps et de ses génériques, ainsi que les caractéristiques physicochimiques des comprimés et toxicologiques du principe actif sont analysées et discutées à la lumière des mécanismes lésionnels digestifs iatrogènes identifiés à ce jour dans la littérature médicale. Plusieurs hypothèses sur les mécanismes toxiques impliqués in situ par les comprimés de bromure de pinavérium sont évoquées.

Résultats. L'appartenance du bromure de pinavérium à la classe chimique des ammoniums quaternaires, les propriétés d'adhérence hygroscopique des comprimés à la surface de la muqueuse oesophagienne associées à certains des aspects pharmacodynamiques intrinsèques réalisent un ensemble de mécanismes intriqués qui semblent agir de manière synergiques ; le rôle du brome est discuté.

Conclusion. L'ingestion volontaire de plusieurs comprimés de bromure de pinavérium doit conduire à considérer un risque significatif de lésion digestive haute, notamment en cas de prise des comprimés avec une faible quantité d'eau. Les caractéristiques galéniques, pharmacologiques et physico-chimiques constituent des mécanismes synergiques à l'origine de la lésion. La réalisation d'une fibroscopie est conditionnée à la présence de critères cliniques et anamnestiques décrits dans le protocole de prise en charge.

Récidive d'une intoxication familiale atypique par le monoxyde de carbone : Savoir évoquer le diagnostic malgré de fausses évidences.

H. Kassem, E. Puskarczyk, M. Kassem, J. Manel

Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU de Nancy, 54035 NANCY Cedex

Introduction : L'intoxication accidentelle par le monoxyde de carbone demeure la première cause de décès accidentels toxiques en France. Dans une très large majorité des cas, le diagnostic de certitude se pose après l'évaluation d'un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, analytiques et métrologiques ; le diagnostic reste cependant difficile, y compris après application de cette stratégie. L'histoire d'une intoxication familiale récidivante, atypique, potentiellement sévère, de diagnostic rétrospectif tardif, malgré une enquête environnementale première correctement menée est rapportée.

Histoire clinique : Une mère de famille retrouve son mari confus, gisant au salon du domicile dans ses excréments et ses vomissements. Elle-même présente une amnésie rétrograde des dernières heures. Les enfants, âgés de 18 mois et de 6 ans, sont retrouvés en bonne santé apparente dans leur chambre, à l'étage de la maison. L'entourage confirme un hiatus total de 24 heures dans l'emploi du temps de la famille restée confinée sur place. Les dosages decarboxyhémoglobine s'avèrent non contributifs ; l'enquête environnementale réalisée en urgence ne retient pas l'hypothèse d'une source domestique de CO. Les étiologies toxiques différentielles sont discutées mais aucun diagnostic de certitude ne sera posé à l'issue de l'hospitalisation.

Evolution : A J7 du début de l'histoire clinique, après retour au domicile, la survenue d'un tableau de vertiges et de vomissements chez les deux enfants a permis de retenir définitivement l'exposition domestique au CO (> 128 ppm dans l'air ambiant, HbCO à 9,5 et 6,5% à H1). L'examen précis des relevés météorologiques des jours en cause met en évidence des conditions inhabituelles : absence de vent et hautes pressions au moment précis des deux épisodes d'intoxication.

Discussion : Perte de connaissance, amnésie, agrégat de cas dans l'habitat,... une étiologie toxique était hautement probable et l'hypothèse « CO » la plus plausible. Mais la critique insuffisante de la chronologie dans la bonne interprétation des résultats biologiques puis l'enquête environnementale faussement rassurante ont contribué à l'errance diagnostique avec pour conséquence la réexposition des victimes. Une installation domestique fonctionnelle peut ne produire du CO que dans un contexte météorologique donné, telles des conditions anticycloniques exceptionnelles avec absence totale de vent. A posteriori, seul le fonctionnement intermittent de la source a permis de limiter les conséquences à court terme.

Conclusion : Le diagnostic d'intoxication au CO doit être retenu jusqu'à preuve du contraire et l'oxygénothérapie réalisée, même si la carboxyhémoglobininémie est faible ou nulle. L'interprétation des taux doit toujours être critique. Dans les cas d'enquête environnementale difficile, l'utilisation d'un détecteur à enregistrement continu permettrait une meilleure sécurité diagnostique et autoriserait une prévention efficace de la récurrence.

Détresse respiratoire retardée après inhalation de poussière de plâtre : Imputabilité et physiopathologie.

E. Puskarczyk¹, M. Conrad², P. Boltz¹, J. Manel¹

¹ Centre antipoison et de toxicovigilance, C.H.U. de Nancy, 54035 Nancy cedex

² Service de réanimation respiratoire, C.H.U. de Nancy, 54500 Vandoeuvre les Nancy

Introduction. L'inhalation d'aérosol ou de vapeurs d'une solution irritante peut conduire à un tableau respiratoire suivi d'une détresse retardée après un intervalle libre, déclenchée par un travail ventilatoire augmenté. Une évolution chronologique semblable liée à l'inhalation de poussières est rarement évoquée.

Le cas d'un homme de 20 ans, sans antécédent, exposé à des poussières de plâtre, dans un lieu clos, pendant deux heures (J₁) est rapporté. Une irritation modérée des voies aériennes supérieures est suivie d'un intervalle libre. A J₃, un effort déclenche une détresse aiguë (toux, *squeaks*, PaO₂/F_iO₂=97mmHg, angioscanner normal). L'insuffisance respiratoire aiguë s'aggrave et nécessite une intubation orotrachéale pour assistance ventilatoire à J₇. L'endoscopie révèle une muqueuse inflammatoire, non sécrétante. Le liquide de L.B.A. est stérile et contient des sécrétions visqueuses blanchâtres, composées de polynucléaires, macrophages en cours de lyse, et cristaux de plâtre observés en lumière polarisée. L'évolution est favorable sous traitement symptomatique. Le patient est extubé à J₁₅ ; à J₂₄, il est asymptomatique, avec un DEM₅₀ abaissé.

L'imputabilité de cette exposition dans la pathologie observée et les mécanismes physiopathologiques en cause sont discutés.

Méthodes. Une revue de la littérature médicale est réalisée à la recherche de cas semblables. Le rôle propre de l'empoussièremment des voies respiratoire est discuté. Une étude précise des caractéristiques physico-chimiques et granulométriques des particules de plâtre permet d'examiner les mécanismes à évoquer in situ. Enfin, la cohérence du tableau clinique est confrontée aux résultats de bronchoscopie et d'imagerie.

Résultats. En amont de son hydratation, le plâtre se compose à 80 % de sulfate de calcium monohydraté, sous forme de poudre dont la taille des particules est compatible avec une pénétration bronchique distale. Son caractère hygroscopique permet une fixation muqueuse et des réactions chimiques locales : le pH, l'exothermie et les interactions avec le surfactant combinées à l'effet d'accumulation confirmé à la fibroscopie conduisent à retenir l'imputabilité certaine entre l'exposition décrite et la tableau observé.

Conclusion. Il s'agit probablement du premier cas rapporté d'inhalation de plâtre compliquée de détresse respiratoire aiguë d'apparition retardée. L'exposition rapportée conduit à des conséquences cliniques semblables à celles observées avec des aérosols ou des vapeurs de solutions irritantes ou corrosives tandis que les propriétés physico-chimiques du plâtre sont à l'origine directe de la pathologie observée.

Régulation des appels pour intoxication au Samu 33 entre 2004 et 2006

B. Salaün, M. Thicoipé, K. Deydier, E. Tentillier, C. Pradeau

Département des Urgences Adultes, SAMU 33, Hôpital Pellegrin, 33000 Bordeaux

Introduction : la toxicologie représente un motif fréquent de recours au Samu Centre 15.

Le but de cette analyse est de déterminer le type d'appels gérés par les médecins régulateurs et l'évolution de la réponse toxicologique entre 2004 et 2006.

Méthode : étude rétrospective des affaires de toxicologie régulées au Samu Centre 15 de la Gironde entre 2004 et 2006. Les paramètres étudiés sont la provenance, le profil des patients, les circonstances, les étiologies des appels, les décisions médicales prises et les moyens engagés.

Résultats :

SAMU	2004	2005	2006
appels toxicologie	5913	6963	7076
Renvoi vers le CAP	569	834	1104
Total motifs toxicologiques	6482	7797	8180

La réponse toxicologique à l'urgence au SAMU Centre 15 de la Gironde connaît une évolution croissante : majoration de 18% des appels traités en 2005 et de 2 % en 2006. Les caractéristiques de ces appels sont superposables d'une année à l'autre, de même que leur répartition horaire. Il existe en moyenne 22 appels par jour, avec une majoration de l'activité de régulation les week-end et les jours fériés. Près de 92% des appels proviennent du public (particulier, services publics), les autres provenant du corps médical.

Plus de 50% des victimes sont âgées entre 20 et 50 ans, il s'agit principalement d'intoxications volontaires, et plus particulièrement d'origine médicamenteuse.

Compte tenu de ces caractéristiques, un moyen de secours est engagé dans 80 % des cas avec une hospitalisation dans la plupart de ces cas. 20% des affaires ne feront l'objet que de conseils.

Le renvoi des appels vers le CAP suit également cette cinétique, souvent lié à une demande plus spécifique.

Conclusion : Chaque jour les problèmes de toxicologie constituent une part non négligeable des affaires régulées au SAMU Centre 15, et d'une année à l'autre la croissance de cette activité se confirme.

Cette évolution de la réponse toxicologique d'urgence conduit de plus en plus les médecins régulateurs à parfaire leurs connaissances, notamment grâce au DIU de toxicologie, et ainsi, optimiser la qualité de la réponse.

Inhalation de nanomatériaux : quels tests toxicologiques ?

M.F. Raspiller¹, R. Attik², H. Dika², C. Tournoud¹, F. Flesch¹, B.H. Rihn²

¹ Centre antipoison, CHU, 67091 Strasbourg cedex.

² EA 3452, Faculté de Pharmacie, Nancy - Université, 54001 Nancy cedex.

Introduction : Les nanomatériaux (NM) ont au moins une dimension qui n'excède pas 100 nm. Cette dimension a son importance pour leurs propriétés physicochimiques, pharmacologiques ou toxicologiques dont l'évaluation nécessite de nouveaux paradigmes.

Méthodes : Les tests appropriés pour mettre en évidence la toxicité de l'inhalation de NM sont présentés.

Résultats : Les effets sont dus à la déposition des NM inhalés dans les régions du tractus respiratoire puis à leur dissémination par translocation et médiation chimique dans l'organisme. Les tests doivent tenir compte des facteurs physicochimiques spécifiques des NM notamment leur (i) toxicité inversement proportionnelle à la taille, (ii) réactivité liée au rapport surface / volume, (iii) forme et (iv) capacité d'autoagrégation. Aux règles classiques de la composition chimique et des 3 D de **d**ose, **d**imension et **d**urabilité (ou biopersistance), s'ajoutent les 2 D de **d**éposition et **d**éfense. Il est indispensable de connaître la caractérisation physicochimique des NM à l'issue de leur fabrication, au moment et au décours de l'administration in vitro et après inhalation chez l'animal ou l'homme. Différents outils permettent ces analyses tels que : microscopie confocale laser, microscopie électronique à transmission - sonde X, *Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS)*, ... Les tests in vitro se doivent d'être les plus ciblés possibles en n'omettant pas la quantification du passage de la barrière hématoencéphalique (nerf olfactif) et celle d'un éventuel compartiment de stockage. L'action des NM est étudiée par culture ou co-culture de cellules humaines épithéliales alvéolaires / macrophages en veillant bien à ne pas être en situation de surcharge : cytotoxicité, facteurs de l'inflammation, stress oxydant. Les tests in vivo doivent être modifiés par rapport aux tests habituels en vue d'une évaluation correcte du risque. La dosimétrie réalisée en continu, en comparaison avec des standards connus, comporte impérativement outre la masse, la surface spécifique et le nombre des NM. L'inhalation doit être préférée à l'instillation intratrachéale en évitant d'éventuels agrégats de NM. Elle sera réalisée plutôt chez le rat transgénique présentant un gène marqueur des mutations pulmonaires. La toxicité pulmonaire peut être évaluée par (i) lavage bronchoalvéolaire avec mesure des marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant, (ii) histopathologie, (iii) mesure de la biopersistance et (iv) évaluation de l'effet génotoxique.

Conclusion : De nouveaux paradigmes en toxicologie particulière sont essentiels pour l'étude des NM par inhalation.

Deux observations de brûlures cutanées graves après utilisation de béton frais

I.Lopez¹, A.Baert¹, A.Caubet¹

¹Centre anti-poisons de Rennes, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex 09

Introduction : Les brûlures cutanées après contact avec du béton ou du ciment ne semblent pas rares et justifient le port de protections adaptées.

Deux accidents ont été récemment rapportés au centre anti-poisons de Rennes par des services de soins spécialisés.

Méthode : les observations de deux cas de brûlures après utilisation de béton frais.

Résultats : ces observations possèdent des caractéristiques communes remarquables :

- ces deux accidents concernent des particuliers qui n'en sont pas à leur première utilisation,
- il s'agit de béton frais livré à domicile par un distributeur de matériaux de construction et de produits pour le bâtiment destiné aux professionnels et aux particuliers,
- les deux victimes ont été hospitalisées dans des services de soins où des greffes cutanées ont été pratiquées,
- les proches ont confirmé l'absence de toute information sur les modalités de protection à mettre en œuvre tant au moment de la commande qu'à la livraison.

Les particuliers ont ouvert une procédure contentieuse avec les distributeurs ; la direction de la concurrence et la répression des fraudes a été informée.

Conclusion : Cette pratique dommageable va à l'encontre des recommandations de l'industrie cimentière conseillant de remettre aux utilisateurs (professionnels et particuliers) des notes d'information.

Le tétrachloroéthylène sanguin dans 28 pressings d'Aquitaine

Y. Goujon^{1,2}, Médecins² du groupe toxicologie AHI33

¹ Centre Anti-Poisons Hôpital Pellegrin Bordeaux

² AHI33 Service de Santé au Travail Bordeaux

Introduction : l'objectif est d'avoir une répartition des valeurs de tétrachloroéthylène sanguin dans un groupe professionnel le plus large possible afin de faciliter l'interprétation des résultats individuels.

Méthode : un protocole technique rigoureux de prélèvement sanguin a été suivi, associé à un recueil de l'activité correspondant à l'imprégnation potentielle en tétrachloroéthylène.

Résultat : 70 valeurs ont été obtenues et ont été comparées à la valeur guide de référence française VGF de 1 mg/l.

Conclusion : les $\frac{3}{4}$ des résultats sont inférieurs au tiers de cette VGF. $\frac{1}{4}$ des résultats est voisin de cette VGF. Seul $\frac{1}{4}$ est inférieur à 10 % de la VGF.

Intoxications mortelles par le chlorure de méthylène dans le secteur du décapage artisanal

F. Testud.

Centre de Toxicovigilance / Centre antipoison, Hospices Civils de Lyon, 69424 Lyon cedex 03.

Introduction. Le dichlorométhane (DCM) ou chlorure de méthylène entre dans la formulation de peintures en aérosol, d'adhésifs et surtout de décapants pour peintures et vernis. La neurotoxicité aiguë du solvant est méconnue dans le secteur du décapage chimique des bois et des métaux. Le décapage « artisanal » est un secteur à haut risque du fait du mode opératoire ainsi que de l'absence fréquente de prévention technique collective et d'équipements de protection individuelle (EPI) efficaces.

Méthodes. Deux observations d'intoxication mortelle par le DCM survenues dans des conditions strictement superposables dans deux petits ateliers de décapage sont rapportées. Leur mécanisme est discuté à la lumière des caractéristiques physicochimiques et toxicologiques du solvant ainsi que d'une revue de la littérature.

Résultats. Le DCM est un solvant extrêmement volatil et très puissamment narcotique : une exposition même brève à des concentrations de l'ordre de 15 à 20 000 ppm provoque la survenue brutale d'une perte de connaissance (PC) puis d'un coma, d'évolution fatale si l'intervention des secours est trop tardive. La biotransformation partielle du solvant en monoxyde de carbone ne joue aucun rôle dans l'évolution de ces intoxications. L'analyse de la littérature montre que le DCM est le solvant le plus souvent responsable de morts toxiques au travail ; de nombreux décès en relation avec des travaux de décapage ont été publiés [1].

Les similitudes tant cliniques que circonstancielles entre les deux observations sont frappantes. La « fin de bain » apparaît jouer un rôle majeur : le faible niveau liquide impose une flexion de l'opérateur au dessus de la cuve ; la présence de boues et résidus de peintures en fond de cuve entrave la manipulation des pièces, provoquant agitation du liquide et dégagement massif de vapeurs ; sans EPI, quelques inspirations suffisent à provoquer une PC brutale, empêchant tout retrait ; très vite, narcose puis anoxie entraînent un arrêt cardiorespiratoire conduisant à des lésions cérébrales irréversibles et au décès de l'opérateur.

Conclusion. Information des employeurs et des salariés sur les risques et généralisation d'EPI efficaces (cagoule à adduction d'air lors des interventions de chargement, brossage et retrait des pièces) sont urgentes dans le secteur du décapage artisanal, d'autant que selon les industriels, il n'y a à ce jour guère de substitut satisfaisant au chlorure de méthylène.

Référence

1. Testud F, Martin O, Charretton M. Intoxication mortelle par le chlorure de méthylène lors du décapage de bois et métaux. Données cliniques et métrologiques, revue de la littérature. *Arch Mal Prof* 2002 ; 63 : 382-7.

**Purée à la fausse bourrache :
intérêt d'une perspective de gestion globale des stocks d'antidotes d'usage non courant**

P. Boltz¹, A. Joly², E. Puskarczyk¹, J. Manell

1Centre antipoison et de toxicovigilance, C.H.U. de Nancy, 54035 Nancy cedex

2Service d'accueil des urgences, C.H. Avranches - Granville, 50400 Granville

Introduction. La digitale pourpre (*Digitalis purpurea* L.), cultivée comme plante ornementale contient des hétérosides cardiotoniques (cardénolides). Après présentation d'un cas clinique d'intoxication survenue par confusion avec de la bourrache (*Borago officinalis* L.) utilisée en assaisonnement de purée, est discuté l'indication du traitement. Une réflexion globale sur la gestion des stocks d'antidotes d'usage non courant est proposée.

Méthodes. L'intérêt du traitement antidotique par anticorps spécifiques dans ce cas clinique d'intoxication digitalique non médicamenteuse rapporté, dont la chronologie est parfaitement précisée est discutée à partir d'une revue de la littérature. Les recommandations, consensuelles ou non, de mise à disposition anticipée de traitements antitoxiques spécifiques d'usage ponctuel tels Digidot® et Viperfab® sont analysées.

Résultats. La survenue de vomissements précoces suivi d'un état de malaise à H12 chez une femme de 60 ans sur coeur sain dans un contexte d'ingestion de « fausse bourrache » non fleurie conduit l'entourage de la patiente à la diriger vers un centre hospitalier distant de 70 km du CHU le plus proche. La confirmation analytique de l'intoxication est obtenue en urgence, néanmoins, deux épisodes de bradycardie sévère (H24, FC = 10) seront traités uniquement de façon non spécifique par de l'atropine. Le non rapprochement prudent de l'antidote dans une situation potentiellement critique paraît constituer une perte de chance significative pour la patiente.

Conclusion. Les anticorps antidigitaliques sont efficaces quelle que soit l'origine des xénobiotiques digitaliques en cause. Des contingences matérielles telles que l'éloignement, les conditions de dispensation ou le prix, ne doivent pas être systématiquement à l'origine d'une limitation de délivrance préventive, d'autant plus que les opportunités d'utilisation sont rares. Pour ces antidotes d'usage non courant (antivenins, antidigitaliques, ...), une vision globale instantanée de l'état des stocks combinée à la sollicitation possible d'interlocuteurs disponibles H24 pour réaliser tant la prescription, la délivrance que le transport éventuel semble indispensable pour limiter les situations de perte de chance vraisemblable à l'échelle du territoire. Une gestion rationnelle des stocks pourrait être envisagée efficacement à l'aide d'outils informatiques partagés par un ensemble de pharmacies hospitalières volontaires, aidées utilement par les centres antipoison et de toxicovigilance.

RTU : du diagnostic à la Toxicovigilance

C. Tournoud, N. Ihadadène, L. Berthelon, M.F. Raspiller, V. Schach, F. Flesch

Centre Antipoison, CHU, 67000 Strasbourg

Introduction. Deux missions essentielles sont dévolues aux CAP : la réponse téléphonique à l'urgence (RTU) et la Toxicovigilance (TV). L'objectif de cette présentation est de montrer, à l'aide d'exemples, le rôle capital d'un CAP dans la démarche diagnostique et son implication dans la Toxicovigilance.

Méthode. Analyse de 3 dossiers du CAP de Strasbourg.

Résultats.

1) Appel au CAP pour un patient de 66 ans hospitalisé pour troubles digestifs avec état de choc survenu dans les heures suivant un repas à base de fromage blanc à l'ail. En raison de l'évolution rapidement défavorable du patient et du décès de son épouse la veille, dans le même tableau clinique, le CAP a mené une enquête auprès du médecin traitant, des réanimateurs et de la DDASS, enquête qui n'a apporté aucun élément sur le plan toxicologique. Néanmoins, le CAP a demandé une série d'analyses dont un dosage sanguin d'arsenic qui a permis, au vu des résultats, (1227 µg/l d'As total pour M. X et 21 765 µg/l pour Mme X) d'établir la cause du décès, avec pour conséquence, exhumation des corps, enquête et inculpation du fils criminel.

2) Hospitalisation aux urgences d'une jeune fille pour convulsions inexplicables. Le médecin du CAP a été sollicité pour réaliser l'interrogatoire de la patiente. En raison d'une notion de consommation de vin chaud dans l'heure précédente, il a été demandé à la famille de ramener les épices utilisées ce qui a permis d'identifier la présence de Badiane du Japon et a induit un retrait de tous les lots sur l'ensemble du territoire. 4 autres cas de convulsions ont été recensés la même année dans la région.

3) Suite à 6 cas d'intoxications par champignons frais achetés dans le commerce en 1999, le CAP a alerté la société de mycologie, la préfecture, la DGCCRF et a soulevé le problème de l'absence de réglementation nationale concernant la vente des champignons sauvages ; il n'existait, en effet, que des arrêtés municipaux et préfectoraux très anciens, non applicables et non appliqués. Après de nombreuses années., de nombreux courriers et de nombreuses réunions entre les différents partenaires, il a été établi, en 2006, un projet de décret relatif à la mise sur le marché des champignons sauvages.

Conclusion. Ces 3 exemples illustrent le rôle fondamental du médecin de la RTU dans la détection de tout événement inhabituel ou suspect. Dans les cas présents, cette vigilance a permis l'inculpation d'un criminel, le retrait d'épices pour vin chaud frauduleusement contaminées par de la Badiane du Japon et un projet de réglementation nationale de la vente des champignons sauvages. C'est donc bien, à partir de la RTU, que peut-être développé la Vigilance Toxicologique de Terrain qui est un des aspects, et non des moindres, de la Toxicovigilance.

Mise en place d'un registre des intoxications graves et fatales au CHU de Grenoble : étude de faisabilité.

K.-A. Dinh-Van, N. Fouilhé Sam-Lai, V. Danel, P. Saviuc.

Centre de Toxicovigilance, CHU, BP217, 38043 Grenoble Cedex 09

Introduction. L'évaluation de la mortalité et de la gravité des intoxications est difficile dans la mesure où il n'existe pas de système exhaustif de recueil de données. Au CHU de Grenoble, cette difficulté est accrue depuis la disparition d'une unité spécifique de prise en charge de l'intoxiqué. Une étude portant sur la faisabilité de la mise en place d'un registre des intoxications graves et fatales a été instaurée au CHU de Grenoble. Un bilan à 6 mois de cette étude de faisabilité est présenté.

Méthodes. 1) définition de cas : toute intoxication nécessitant une hospitalisation en soins intensifs ou entraînant le décès ; 2) élaboration d'une fiche de recueil ; 3) identification des services potentiellement notificateurs, à l'aide d'une interrogation rétrospective du PMSI ; 4) élaboration d'une procédure de signalement adaptée à chacun des services notificateurs ; 5) saisie des signalements reçus sur un tableau de bord ; 6) consultation des dossiers papier et informatique dans les services après la sortie du malade ; 7) enregistrement des cas documentés dans une base de données, maintenant le Sicap.

Résultats. Les neuf services identifiés ont accepté de participer à l'étude : 5 réanimations dont la réanimation pédiatrique, 2 laboratoires (analyse toxicologique, médecine légale), le SAU et le SMUR. Le mode de déclaration adopté a varié selon les services allant de la déclaration au fil de l'eau au bilan rétrospectif en fin de mois. Du 01/01/07 au 30/06/07, 79 cas ont été signalés : 71 intoxications graves et 8 décès. Le nombre de notificateurs par cas est 1, 2 ou 3 pour respectivement 50 cas, 25 cas et 4 cas. Près de 30 % des déclarations sont effectuées dans les 2 jours suivant la prise en charge.

Conclusion. Le bilan à six mois montre un système globalement en place, à l'origine de notifications régulières de la part des services cliniques et du SMUR, avec une bonne adhésion à l'étude pour la plupart des services notificateurs : une réévaluation du mode de signalement devra être revue pour un des laboratoires.

Un contrôle annuel de l'exhaustivité du signalement par interrogation du PMSI et une sélection des variables recueillies les plus pertinentes sont prévus.

Déjà après six mois de fonctionnement, des difficultés de prise en charge des intoxications aiguës au paracétamol admises tardivement ont été pointées.

L'intérêt de la toxicologie prédictive dans l'évaluation des risques émergents sur la santé humaine

H. Belhadj-Tahar^{1,3}, B. Nassar², B. Voneuw³

1-CAP-TV, CHU- Toulouse; 2-Institut Fédératif de Biologie- CHU Toulouse 3- ECRIN – 75015 Paris

L'établissement du lien d'imputabilité direct entre un effet toxique et une molécule donnée demeure le problème majeur en toxicologie et tout particulièrement en toxicovigilance pour détecter tout risque émergent dû à un agent récemment mis sur le marché. Or, en l'absence d'observations cliniques validées recueillies préalablement en cas d'exposition humaine, il convient de rester prudent lors de l'extrapolation de la toxicité intrinsèque d'une substance déterminée par des tests toxicologiques standards chez l'animal et in vitro sur micro-organismes. Dans ce contexte, nous avons récemment lancé des travaux en toxicologie prédictive en testant sur différents systèmes enzymatiques humains in vitro l'impact des toxiques et en particulier des pesticides synthétiques. Le but de ce travail est de proposer une nouvelle méthode toxicologique prédictive qui sera illustrée par un exemple de la mise en évidence de la toxicité intrinsèque des herbicides sulfonylurées sur les enzymes hépatiques humaines.

Méthodes : Le thifensulfuron-méthyl et le metsulfuron-méthyl à concentration variant de $0,27\mu\text{mol.L}^{-1}$ à $0,4\text{mmol.L}^{-1}$ ont été mis en incubation avec les enzymes d'origine humaine : Alanine aminotransférase (ALT), Aspartate aminotransférase (AST), Glutamate déshydrogénase (GDH); Lactate déshydrogénase (LDH), Malate déshydrogénase (MDH). Afin de simuler le passage gastrique, ces herbicides ont été incubés dans un milieu chlorhydrique à pH compris entre 1-2.

L'impact toxique de ces herbicides a été testé en suivant les réactions enzymatiques par spectrophotométrie U.V. Ces tests ont été alors adaptés sur automates Hitachi 911.

Résultats : Les deux herbicides à l'état natif ne produisent aucune altération du système enzymatique.

Par ailleurs, ces deux molécules incubées en milieu acide inhibent profondément l'ALT et ceci même à très faibles concentrations ($0,27\mu\text{mol.L}^{-1}$). Cette inhibition serait à l'origine de l'effondrement du processus énergétique cellulaire qui se traduit par l'accumulation dans le cytoplasme de corps céto-acides donnant ainsi la stéatose qui a été observée dans le modèle animal.

Conclusion : les herbicides dérivés de la sulfonylurée, inhibent l'ALT après passage gastrique. Cet exemple montre l'intérêt de la toxicologie prédictive dans la détermination de la toxicité intrinsèque face aux risques émergents. Cette méthode permet de cibler l'impact toxique sur le système enzymatique humain en complément des données non humaines recueillies notamment lors de tests sur modèle animal.