

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°23 - AVRIL 2006

Société de Toxicologie Clinique

Président

Pr V. DANIEL (Grenoble)

Vice Présidents

Dr J. ARDITI (Marseille)

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Secrétaire général

Dr F. FLESCHE (Strasbourg)

Trésorier

Dr R. GARNIER (Paris)

Trésorier associé

Dr L. GAMELIN (Angers)

Membres Délégués

Dr R. DUCLUZEAU (Lyon)

Dr M. MATHIEU (Lille)

Dr P. SAVIUC (Grenoble)

Webmaster

Dr J.P. LEROY (Rouen)

Infotox

Rédaction

Dr P. SAVIUC (Grenoble)

Téléphone

33 (0)4 76 76 59 46

Télécopie

33 (0)4 76 76 56 70

E-mail

PSaviuc@chu-grenoble.fr

Ont participé à ce numéro

N. FOUILHÉ SAM-LAI,

L. GAMELIN (coordination),

R. GARNIER, P. HARRY.

Sommaire

Edito..... 1

Chlorophénoxy-acides.... 2

Sulcotrione..... 3

Phytovaille..... 6

TV et LAV..... 7

Notes de lecture..... 8

Informations, Agenda...12

Jeux.....13

Bloc Notes

Urgences 2006, 7-9 juin
Paris, avec la
9^e Journée d'urgences
de la STC

Edito

La vie de la STC suit son petit bonhomme de chemin, avec comme prochains principaux projets la participation à Urgences 2006 en juin, la préparation du prochain Congrès de la STC en novembre 2006 à Rouen (cf. encart en bas de page), et la participation à l'organisation du premier Congrès de la FFTox, au printemps 2007, vraisemblablement durant la deuxième quinzaine de mars.

On rappelle que la FFTox regroupe 13 sociétés de Toxicologie dont la nôtre. Le fil conducteur fédérateur de ce congrès sera vraisemblablement l'évaluation du risque. Voici, en avant première et sous réserve de la validation prochaine et définitive du programme par le comité d'organisation, quelques thèmes qui seront proposés durant ces deux jours : cancérogénèse et facteurs environnementaux, résidus de xénobiotiques et impacts sur l'homme et l'environnement, REACH, biomarqueurs, produits hallucinogènes, toxines et thérapeutiques, et une table ronde sur l'enseignement de la Toxicologie en France.

Ce numéro d'Infotox coordonné par L. GAMELIN et P. HARRY innove quelque peu. Aux rubriques habituelles (Notes de lecture, Agenda, Mots croisés...) se dégage un thème, celui des pesticides ou plutôt des phytopharmaceutiques. Les approches toxicologie aiguë et toxicovigilance sont mêlées : pour la première fois, deux présentations originales concernant des intoxications aiguës par sulcotrione et chlorophénoxy-acide sont proposées. Cette possibilité de publier des articles était l'un des résultats mis en avant par le questionnaire qui vous avait été proposé il y a quelques numéros. Parallèlement, la toxicovigilance est abordée avec la présentation du réseau Phytovaille, mettant en place sur le long terme un système de recueil de cas d'intoxication par les phytopharmaceutiques, associant plusieurs sources de données. Enfin, et pour « coller » à l'actualité, la mise en place « en période de crise » à l'île de La Réunion d'un système de recueil de cas d'intoxication en relation avec les insecticides utilisés dans la lutte anti vectorielle est présentée.

La **RÉDACTION** vous souhaite une bonne lecture de ce numéro 23.

Prochain (et 44^e) congrès de la Société de Toxicologie Clinique à Angers

Les 23 et 24 novembre 2006

Thèmes :

- les antidotes en cours d'évaluation
- analyses toxicologiques et biologiques en urgences
- armes chimiques : enjeux actuels
- intoxication graves par médicaments cardiotoxiques

contact : laurence.gamelin@med.univ-angers.fr

LES HERBICIDES CHLOROPHÉNOXY-ACIDES : ÉVALUATION CLINICO-BIOLOGIQUE ET PRONOSTIQUE DES CAS RECENSÉS AU CENTRE ANTIPOISON D'ANGERS ENTRE 1992 ET 2005

Les chlorophénoxy-acides comportent six substances commercialisées en France : deux acides phénoxy-acétiques (2,4-D, MCPA), deux acides phénoxy-propioniques (dichlorprop ou 2,4-DCP et mécoprop ou MCPP) et deux acides phénoxy-butyriques (2,4-DB et MCPB). Le 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T) à l'origine de nombreuses intoxications est actuellement retiré du marché. Ces produits sont souvent commercialisés en association par deux ou encore avec d'autres herbicides comme le fluroxypyr et le clopyralid (dérivés de l'acide picolinique) ou le dicamba (dérivé de l'acide benzoïque). A titre d'exemple, plus de 200 spécialités contiennent du 2,4-D sous forme d'esters ou de sels.

Si la toxicité par absorption cutanée est faible, il n'en est pas de même lors d'ingestion puisque les DL50 per os chez le rat sont comprises entre 400 et 1200 mg/kg. Les doses potentiellement mortelles chez l'homme varient de 80 à 800 mg/kg ce qui correspond à une quantité ingérée de quelques grammes à quelques dizaines de grammes.

Le mécanisme de toxicité de ces herbicides reste mal connu bien que plusieurs hypothèses aient été évoquées (1,2). Lors d'intoxications aiguës, les principaux signes cliniques précoces de gravité sont les troubles de la conscience, l'hypotension artérielle et l'acidose métabolique. Le traitement repose sur une diurèse alcaline permettant d'augmenter la clairance d'un facteur 5 à 10 voire plus et entraînant ainsi une réduction des demi-vies à moins de 5 heures. Dans les formes cliniquement sévères, l'hémodialyse est préconisée.

Nous présentons une étude rétrospective clinico-biologique des intoxications aiguës recensées au Centre antipoison d'Angers entre 1992 et 2005 et documentées par des dosages sanguins.

Matériel et Méthodes

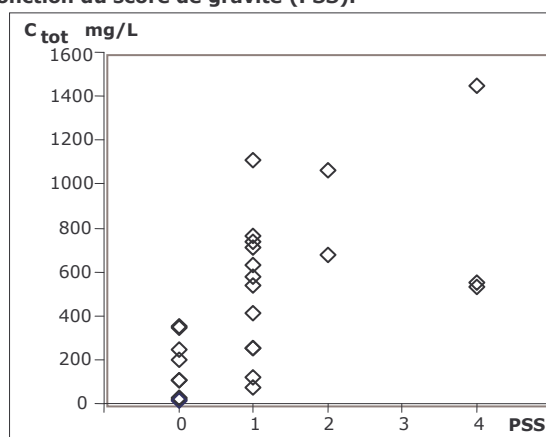
La gravité clinique des intoxications aiguës par ces herbicides a été évaluée selon le Poison Severity Score ou PSS (4), qui comporte 5 stades de gravité croissante, de 0 à 4, allant de l'absence de signe clinique jusqu'au décès. Cette gravité clinique a été comparée aux résultats des dosages d'herbicides. Ces dosages plasmatiques ont été faits par chromatographie en phase liquide haute performance avec identification spectrale par détection UV à barrette de diodes.

Résultats

Vingt-sept cas (21 H / 6 F ; 3 à 88 ans) ont été recensés. A part 2 cas d'ingestion accidentelle par des enfants, il s'agit d'intoxications volontaires dont 4 ont été mortelles. Parmi les 6 produits détectés, le 2,4-D est la molécule la plus fréquente (n=14) puis le MCPA (n= 11), le MCPP (n=9), le dichlorprop (n=8), le 2,4,5-T et le triclopyr (n=4) soit près de 2 molécules par intoxication. Les concentrations plasmatiques sont très diverses et comprises entre 6 et 850 mg/L et les délais supposés entre l'ingestion

et le prélèvement sanguin sont inférieurs à 6 heures à l'exception de deux cas tardifs.

Figure 1. Représentation des concentrations totales (mg/L) des phénoxy-acides observées dans les 27 cas d'intoxication en fonction du score de gravité (PSS).



La représentation des concentrations totales en phénoxyacides en fonction du PSS (Figure 1) ne montre pas de relation évidente même si les valeurs associées à une gravité 0 semblent plus faibles avec une moyenne de 157 ± 134 mg/L et ne dépassent pas 350 mg/L (Tableau 1).

Tableau 1. Concentrations des différents herbicides phénoxyacides et apparentés en fonction du score de gravité clinique (PSS).

PSS	Ctot* mg/L	Cmin-Cmax mg/L	n
0	157 (134)	11-350	9
1	514 (308)	70-1110	12
2	867 (273)	674-1060	2
4	844 (525)	529-1450	4

* : moyenne (écart type)
PSS : Poison Severity Score ; Ctot : concentration totale ; Cmin-Cmax : concentration minimale-concentration maximale.

La dispersion des valeurs pour le score de gravité 1 (70 à 1110 mg/L) montre également la difficulté d'interprétation qui peut dépendre de l'herbicide impliqué. Néanmoins, pour les cas les plus graves, des valeurs supérieures à 500 mg/L sont généralement observées.

Les cas mortels (Tableau 2) ont tous en commun des doses supposées ingérées importantes, une acidose métabolique modérée, des troubles de conscience très prononcés et un état de choc. Les décès, survenus en 12 à 72 heures, sont pour la plupart liés à un état de choc post-anoxique.

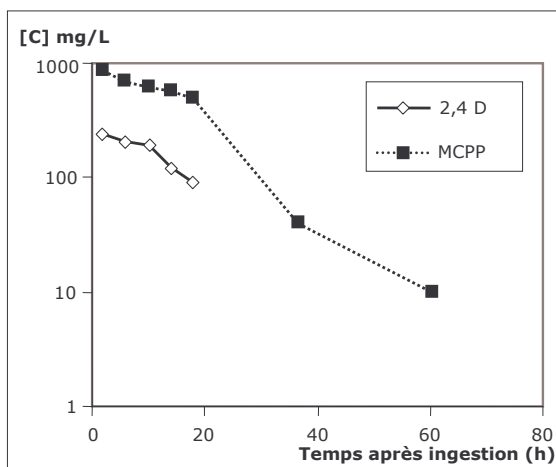
Tableau 2. Caractéristiques des 4 cas mortels d'intoxication par herbicides phénoxyacides.

Sexe	Age ans	Dose ingérée	pH	GCS	Délai † h	2,4-D mg/L	MCPA mg/L	MCPP mg/L	DCP mg/L
H	47	15-60 g	7,28	6	12	+		+	
H	88	75-87 g	7,28	3	26	700 ^a 370 ^b	750 340		
F	47	160 g	7,29	3	72		246 ^c 249 ^d		283 293
H	51	130-520 g	7,26	3	46	377 ^e			175

GCS : Glasgow Coma Score. † : délai ingestion décès
+ : présence dans le plasma (détection qualitative seule, dossier de 1993)
^a à ^e : délai ingestion prélèvement (^a=h4 ; ^b=h26 ; ^c=h5 ; ^d=h17 ; ^e=h24).

Le 1^{er} cas, le plus ancien (1993), et pour lequel seule une détection qualitative avait été réalisée, correspond à l'ingestion supposée de 150 mL d'un mélange de 2,4-D et de MCPP. Le 2^e cas correspond à une intoxication massive par 500 mL de Lonpar® (2,4-D, MCPA, clopyralid dans une solution aqueuse de diméthylamine et d'éthanolamine). Le 3^e cas est consécutif à l'absorption d'environ 220 mL d'un désherbant total contenant un mélange de dichlorprop, MCPA et sulfosate. Ni le délai de prise en charge très rapide (1 h), ni l'instauration de la diurèse alcaline n'ont eu d'effet bénéfique, l'anoxie cérébrale ayant précédé la prise en charge. Dans le 4^e cas, le produit absorbé est la Desormone® (2,4-D, dichlorprop, sous forme de sel de diméthylamine). Quelques cinétiques ont été effectuées. Dans le cas de l'intoxication mortelle par MCPA et dichlorprop, l'alcalinisation précoce s'est accompagnée d'une augmentation transitoire des concentrations, qui pourrait être expliquée par une réduction du volume de distribution, puis d'une diminution de la demi-vie à 9 heures. Pour un autre cas d'intoxication bénigne, la Figure 2 illustre l'importance de l'alcalinisation puisque l'élimination apparaît plus lente pendant les 10 premières heures où le pH urinaire est inférieur à 6 ($T_{1/2}$ voisine de 18 h) et augmente considérablement dès la 10^e heure pour le 2,4-D ou à partir de la 14^e heure (pH > 9) pour le MCPP ($T_{1/2}$ voisine de 4 h).

Figure 2. Cinétiques du 2,4-D et MCPP observées dans un cas d'intoxication bénigne (2,4-D = 240 mg/L et MCPP = 870 mg/L à H₂). pH urine < 6 pendant 10 h et > 9 à partir de 18^e h.



Les clairances rénales pour le 2,4-D et le MCPP sont égales à 0,23 et 0,64 mL/min pendant les dix premières heures et augmentent respectivement à 33,6 et 8,2 mL/min entre la 14^e et la 18^e heure quand le pH urinaire est égal à 9,6.

Discussion

Ce travail décrit une étude rétrospective clinico-biologique où n'ont été retenues que les 27 intoxications validées par des dosages plasmatiques. BRADBERRY (2) a fait en 2004 une revue exhaustive des cas d'intoxications décrits entre 1962 et 2003 avec 23 décès sur 69 cas. Comme dans notre étude, le 2,4-D est la molécule la plus souvent décrite (n=56), seule ou en association, ce qui rend difficile l'interprétation des toxicités relatives de ces différents herbicides. De plus, le rôle des solvants et surfactants est également évoqué. Les 4 cas mortels de notre série avaient tous les critères pronostiques

péjoratifs comportant les troubles de la conscience, une hypotension et une acidose métabolique dès la prise en charge médicale. Tous les survivants avaient un pH sanguin supérieur à 7,3.

Récemment une étude prospective, effectuée par ROBERTS au Sri Lanka sur 181 patients présentant une intoxication par le MCPA, a recensé 8 décès survenus dans un délai de 6 à 48 h (5). Quarante-vingt onze cas ont pu être documentés par un dosage et ont confirmé cette notion d'absence de relation concentration-toxicité. Les cas de toxicité mineure avaient des concentrations de 600 à 800 mg/L alors que 3 cas sévères avaient des concentrations inférieures (500 à 600 et même 100 mg/L environ). Le seul cas de décès documenté par un dosage avait une valeur voisine de 100 mg/L.

Conclusion

Les critères cliniques d'évaluation de la gravité de l'intoxication par les herbicides phénoxyacides restent primordiaux en l'absence de relation concentration-toxicité même si une valeur plasmatique supérieure à 500 mg/L, comme l'a décrit Flanagan (3), est un critère de gravité possible. Les données cliniques et gazométriques (pH < 7,30) sont essentielles pour l'évaluation pronostique précoce.

Références

1. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot H, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 111-22.
2. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicol Rev* 2004; 23: 65-73.
3. Flanagan RJ, Meredith TJ, Muprah M, Onyon LJ, Liddle A. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 1990; 335: 454-9.
4. Personn HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 205-13.
5. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F et al. Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). *Ann Emerg Med* 2005; 46: 275-84.

L. GAMELIN¹, A. TURCANT², C. GANIÈRE-MONTEIL³,
A. LE BOUIL², P. HARRY¹

(1) Centre antipoison (CAP) ; (2) Service de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Angers

(3) Service de Pharmacologie, CHU Hôtel-Dieu Nantes

TOXICITÉ DES TRICÉTONES : RAPPORT DE 2 CAS D'INTOXICATION À LA SULCOTRIONE DU CAP D'ANGERS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

La sulcotrione est une substance herbicide appartenant à la famille des tricétones, de dénomination chimique 2-(2-chloro-4-méthylsulfonylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (CMBC). Elle est enregistrée sous le numéro CAS 99105-77-8.

Les produits d'appellation Mikado et Sulko+, commercialisés en France, sont des suspensions concentrées contenant 300 g/L de sulcotrione. Ils sont utilisés pour le désherbage des champs de maïs et de lin. Ils sont classés Xn avec les phrases de risque R36 (irritant pour les yeux), R40 (possibilité d'effets irréversibles) et R43 (peut entraîner une

sensibilisation par contact avec la peau).

Le mode d'action des tricétones au niveau des plantes est lié à l'inhibition de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD), enzyme permettant la conversion de la tyrosine en acide homogentisique, précurseur de la synthèse de la chlorophylle et des caroténoïdes. L'inhibition de la HPPD conduit ainsi à la destruction des plantes cibles par un déficit en chlorophylle donnant un blanchiment des végétaux.

Les études expérimentales chez les mammifères ont montré un mode d'action identique avec une inhibition de la HPPD et une hypertyrosinémie plasmatique, parfois compliquée d'atteinte oculaire. A ce jour, aucune intoxication humaine n'a été rapportée dans la littérature avec les différents produits de la famille des tricétones.

Nous rapportons ici deux cas d'ingestion volontaire de Mikado enregistrés au CAP d'Angers en 2000 et 2004.

Cas cliniques

● **Cas 1.** Un homme de 30 ans ingère le 23 juillet 2000 vers 21 heures une quantité estimée à 90 g de sulcotrione (Mikado) et de l'alcool. Des vomissements surviennent environ 30 minutes plus tard. L'examen clinique aux urgences à 23h30 est normal avec une pression artérielle à 130/60 mmHg, un pouls à 100/min, une température à 36,2°C. L'oxymétrie de pouls est à 99% en air ambiant. Le bilan biologique prélevé à 23h55 révèle : alcoolémie 1,4 g/L, Na 143 mmol/L, K 3,9 mmol/L, Cl 109 mmol/L (N<108), Ca 2,30 mmol/L, bicarbonates 20,8 mmol/L, urée 5,3 mmol/L, créatinine 106 µmol/L (N<105), protides totaux 77 g/L, bilan hépatique normal pour les transaminases, les phosphatases alcalines, les gamma-GT, la bilirubine. La NFS est normale avec des leucocytes à 9,56 giga/L et des plaquettes à 297 giga/L. Les indosés anioniques sont normaux. Le patient est autorisé à sortir le 24 juillet après avis psychiatrique. Un bilan biologique de contrôle est réalisé le 25 juillet : transaminases et gamma-GT normales, discrète hyperéosinophilie à 0,411 giga/L sur la NFS, plaquettes 275 giga/L, urée à 5 mmol/L et créatinine élevée à 123,9 µmol/L, Na 137 mmol/L, K 4,7 mmol/L, Cl 107 mmol/L (N<106), réserve alcaline 25,7 mmol/L. Le suivi clinique est sans particularité, aucune anomalie oculaire n'est retrouvée, le patient reprend son travail. Le contrôle de la NFS demandé le 24 octobre 2000 est normal.

Les dosages plasmatiques de sulcotrione ont été réalisés par méthode HPLC/barrette de diodes avec les résultats suivants : 530 mg/L le 23 juillet à 23h50 et 310 mg/L le 24 juillet à 7h30.

● **Cas 2.** Un homme de 37 ans ingère 2 verres de Mikado dans l'après-midi du 5 août 2004. Des vomissements surviennent une heure plus tard. Une agitation est constatée à l'admission aux urgences dans la soirée. Un syndrome confusionnel apparaît ensuite avec agitation et mouvements anormaux de type asterixis. Une instabilité hémodynamique apparaît dans la nuit avec une pression artérielle systolique fluctuant entre 80 à 120 mmHg. Le sondage urinaire confirme le globe vésical. La pression artérielle se stabilise avec une expansion volémique. Le lendemain matin on note la

persistance de l'état confusionnel qui s'améliore dans le courant de la journée. Un EEG est réalisé excluant une comitialité.

Le bilan biologique en soirée est le suivant : Na 138 mmol/L, K 4,8 mmol/L, Cl 102 mmol/L, CO₂T 21,6 mmol/L, protides 78 g/L (N : 60-75), urée 5,7 mmol/L, créatinine 125 µmol/L (N : 65-120), lactates 3,80 mmol/L (N : 1-1,78), bilan hépatique non fait. NFS normale en dehors des leucocytes à 14,5 giga/L dont neutrophiles 10,5 giga/L, plaquettes 311 giga/L. Le taux de prothrombine est à 99%. L'éthanolémie est nulle.

Le bilan du 6 août au matin montre : urée 9,9 mmol/L, créatinine 151 µmol/L, CO₂T 24,5 mmol/L, le reste du ionogramme sanguin est normal. Le bilan hépatique est normal, les lactates ne sont pas contrôlés. CPK 180 UI/L (N : 30-172), NFS : GB 11,6 giga/L dont neutrophiles 9,5 giga/L, plaquettes 262 giga/L. L'ammoniémie est à 27 µmol/L (N<38) et la lithiémie inférieure à 0,05 mmol/L.

Le tableau clinique associant état confusionnel, hypotension et insuffisance rénale, mouvements anormaux possiblement myotoniques n'étant pas expliqué par l'intoxication à la sulcotrione, l'hypothèse d'une intoxication par des produits associés est évoquée, chlorophénoxyherbicides en particulier. Des dosages sont demandés au laboratoire de pharmacotoxicologie d'Angers. Les résultats sont les suivants :

- prélèvement plasmatique du 5 août 2004 à 18 heures : sulcotrione 550 mg/L, mécoprop 700 mg/L, dichlorprop 230 mg/L. La chromatographie des acides aminés est normale pour la phénylalanine (42 µmol/L pour N : 45-65) et la tyrosine (76 µmol/L pour N : 50-78) ;

- prélèvement plasmatique du 6 août 2004 à 9 heures : sulcotrione 550 mg/L, mécoprop 535 mg/L, dichlorprop 230 mg/L. La chromatographie des acides aminés montre une élévation de la tyrosine à 303 µmol/L et de la phénylalanine à 70 µmol/L ;

- prélèvement urinaire du 6 août 2004 : sulcotrione 1250 mg/L, mécoprop 230 mg/L et traces de dichlorprop.

Le diagnostic d'intoxication mixte par des herbicides des deux familles chimiques est donc confirmé.

Le patient sort contre avis médical le 7 août après un entretien psychiatrique. Il reprend son travail (conduite de camions) sans problème apparent. Il ne s'est jamais rendu aux consultations programmées pour son suivi clinique. Le suivi téléphonique ne retrouve pas de doléance notamment par rapport à un trouble oculaire.

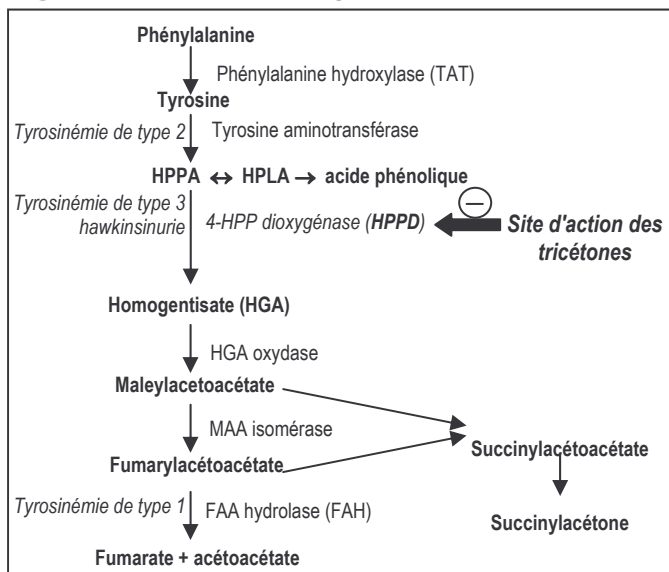
Discussion

Ces deux observations sont cohérentes avec les données de toxicologie animale concernant les tricétones, en particulier leur relative innocuité chez les mammifères en intoxication aiguë. La symptomatologie s'est limitée à des vomissements et une hypertyrosinémie en dépit des concentrations plasmatiques importantes de sulcotrione. Une cinétique plus longue de la tyrosine n'a pas été possible. Par ailleurs, dans la seconde observation, l'intoxication par les chlorophénoxyherbicides (mécoprop et dichlorprop) peut expliquer à elle seule l'obnubilation, l'hypotension et l'atteinte modérée de la fonction rénale et il est intéressant de constater que ce patient a été amélioré avec une expansion

volémique simple. Les dosages montrent dans ces deux observations une élimination lente de la sulcotrione. Dans la seconde observation une insuffisance rénale transitoire a pu ralentir l'élimination des herbicides. Le seul élément pertinent est la présence de sulcotrione dans les urines à une concentration non négligeable, témoignant d'une élimination rénale de cette molécule sous forme inchangée pour une partie au moins.

Les études de toxicité animales ont évalué chez le rat une DL50 par voie aiguë > 5000 mg/Kg pour la sulcotrione : le mode d'action de la sulcotrione sur le métabolisme de la tyrosine a été étudié chez le rat (1). Elle inhibe l'activité hépatique de l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD), seconde enzyme du catabolisme de la tyrosine (Figure 1).

Figure 1. Catabolisme de la tyrosine chez les mammifères.



HPPA = 4-hydroxyphénylpyruvate ; HPLA = 4-hydroxyphényllactate

Il existe très peu de données disponibles sur la toxicité expérimentale et humaine de la sulcotrione. D'autres herbicides de la famille des tricétones ont été plus largement étudiés tels que la mésotrione et la nitisinone (NTBC). Leurs effets sur la HPPD ont été établis en expérimentation animale mais aussi chez l'homme. Pour toutes ces molécules, l'inhibition enzymatique de la HPPD a pour conséquence l'élévation de la tyrosine plasmatique et intraoculaire.

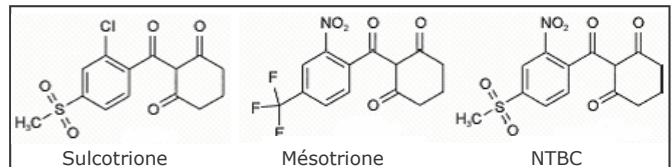
En administration chronique, les tricétones sont responsables d'une toxicité oculaire chez certaines espèces sensibles telles que le rat et le chien (8). Les opacités cornéennes n'apparaissent qu'après administrations répétées entraînant une élévation significative dose-dépendante et prolongée de la tyrosine plasmatique (2). La souris, le lapin ou le singe rhésus ne développent pas de lésions oculaires.

Les lésions oculaires développées après administration de tricétones sont similaires à celles observées après surcharge en tyrosine, bien que moins précoces et moins intenses.

Chez l'homme, certaines maladies héréditaires s'accompagnent d'une hypertyrosinémie patholo-

gique. Elles sont liées à un déficit enzymatique pouvant toucher trois niveaux distincts du métabolisme de la tyrosine (Figure 1). Le pronostic redoutable de l'une de ces maladies a conduit au développement à visée thérapeutique d'une substance issue de la recherche phytosanitaire et utilisée depuis 1991 pour ses propriétés d'inhibition du métabolisme de la tyrosine : la 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) (5,6). Cette tricétone possède une activité herbicide comme les autres substances de cette famille, la sulcotrione et la mésotrione (Figure 2), et agit en bloquant l'activité enzymatique de la HPPD des plantes et des mammifères.

Figure 2. Structure chimique de trois substances de la famille des tricétones.



La NTBC et la mésotrione ont été testées chez l'adulte volontaire sain en administration orale aiguë (4). En expérimentation animale, chez le rat et le chien beagle, l'administration de NTBC entraîne une hypertyrosinémie avec apparition d'opacités cornéennes doses dépendantes et régressives à l'arrêt du traitement. L'expérimentation chez la souris et le singe rhésus ne retrouve pas d'atteinte cornéenne quelle que soit la dose testée. Ces différences de sensibilité pourraient s'expliquer par des variations métaboliques inter espèces (7). Le développement thérapeutique de la NTBC a abouti à la commercialisation du médicament Orfadin® (AMM en 2005). Le suivi ophtalmologique d'enfants traités depuis plusieurs années (3 à 9 ans de traitement par NTBC au moment de l'étude) semble rassurant (3). Certains d'entre eux ont toutefois présenté des signes oculaires transitoires, parfois récidivants, à type de sensation de brûlure, photophobie, érosions et opacités cornéennes.

Conclusion

Nos deux observations sont concordantes avec les données d'expérimentation animale montrant une relative innocuité des tricétones en exposition aiguë. Dans les deux cas, il n'y a pas eu de complication oculaire, malgré des concentrations plasmatiques élevées de sulcotrione. Le tableau clinique et biologique du 2^{ème} patient est très probablement en rapport avec l'intoxication associée aux chlorophénoxyherbicides. Le dosage de tyrosine plasmatique a montré une élévation modérée de la tyrosinémie, inférieure au seuil de 500 µmol/L recommandé lors des traitements par NTBC. Cette élévation modérée est comparable à celle retrouvée après ingestion aiguë expérimentale de mésotrione chez l'homme. Enfin, comme la mésotrione, la voie d'élimination de la sulcotrione semble être essentiellement rénale sous forme inchangée. Une étude cinétique prolongée de la sulcotrione et de la tyrosine aurait été souhaitable afin d'étayer au mieux ces dossiers.

Les effets au long cours des dérivés tricétones chez l'homme, ne sont pas connus. On peut s'interroger

sur le retentissement de telles molécules chez les sujets porteurs d'anomalies du métabolisme de la tyrosine.

Références

1. Ellis MK, Whitfield AC, Gowans LA *et al.* Inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase by 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione and 2-(2-chloro-4-methanesulfonylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133: 12-9.
2. Gipson IK, Burns RP, Wolfe-Lande JD. Crystals in corneal epithelial lesions of tyrosine-fed rats. *Invest Ophthalmol* 1975; 14 (12): 937-41.
3. Gissen P, Preece MA, Willshaw HA, McKiernan PJ. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 13-6.
4. Hall MG, Wilks MF, Provan WM, Eksborg S, Lumholtz B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 169-77.
5. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340 (8823): 813-7.
6. Lock EA, Ellis MK, Gaskin P *et al.* From toxicological problem to therapeutic use: the discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 498-506.
7. Provan WM, Botham JW, Doe JE, Lewis RW, Robinson M. The mechanism of toxicity of a triketone herbicide. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18 (12): 746.
8. Robinson M. The corneal effects of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione (NTBC) in the rat. In Weise I, Hockwin O, Green K, Tropathi RC, eds. *Ocular toxicology*. New York/London: Plenum 1995: 327-34.

L. GAMELIN, A. TURCANT, C. GANIÈRE-MONTEIL, P. HARRY
CHU Angers

TOXICOVIGILANCE DES PHYTOPHARMACEUTIQUES — PHYTOVEILLE

La surveillance des intoxications par les produits phytopharmaceutiques, notamment à des fins d'alerte, est incluse dans le futur plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides. Suite à 2 saisines, l'une de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) du 1^{er} septembre 2004 et l'autre émanant conjointement de la DGAI, de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de la Direction Générale de la Forêt et des Affaires Rurales (DGFAR) du 5 octobre 2004, concernant la mise en place d'un système de surveillance dans un but d'alerte des intoxications par les produits phytopharmaceutiques, trois groupes de travail se sont mis en place :

- Groupe 1 piloté par la DGS : mise en place d'un réseau d'information sur les cas d'intoxication ;
- Groupe 2 piloté par l'Institut de Veille sanitaire (InVS) : analyse des cas d'intoxication et élaboration de protocoles d'alerte ;
- Groupe 3 piloté par la DGAI : gestion de l'alerte et communication.

Par ailleurs, la DGS a missionné l'InVS pour animer le réseau de toxicovigilance (courrier en date du 20

octobre 2004) et le comité de coordination de toxicovigilance mis en place en juillet 2005 a identifié la problématique des intoxications aux produits phytopharmaceutiques comme prioritaire et a mandaté un groupe de travail spécialisé sur ce thème.

En un an, les groupes 1 et 2 ont fusionné et leurs travaux ont abouti à l'élaboration d'un cahier des charges du réseau de surveillance des intoxications par les produits phytopharmaceutiques dénommé « Phytoveille ».

L'inventaire des sources de données a retenu deux réseaux préexistants :

- Le premier est le réseau des centres antipoison (CAP/TV) : recueil des cas fait dans le cadre de la réponse téléphonique à l'urgence (RTU), puis saisie de l'information dans le système SICAP des données médicales et des produits incriminés ; démarche d'imputabilité ; suivi évolutif des cas. L'estimation de cette activité pour les produits phytopharmaceutiques est 5% de l'activité totale des CAP soit environ 10 000 dossiers annuels. La banque nationale des produits et des compositions (BNPC) a un rôle fondamental à jouer pour l'exploitation des données « produits ».

- Le second est le réseau de toxicovigilance agricole de la MSA, « Phyt'attitude », qui par un numéro vert d'appel recueille les observations signalées par les victimes ; ces observations sont ensuite expertisées par des médecins du travail, conseillers en prévention et experts toxicologues. La MSA traite environ 200 dossiers d'intoxications professionnelles par an.

D'autres sources de données sont attendues à partir des industriels, des centres d'information toxicologique vétérinaires, du réseau national de vigilance des pathologies professionnelles (RNVPP), des laboratoires d'analyse toxicologique, des instituts de médecine légale...

L'analyse des données doit fonctionner après extraction régulière de données de la base informatique SICAP des CAP/TV et du réseau Phyt'attitude selon une requête commune. L'identification d'indicateurs d'alerte fait partie du programme de travail de l'année 2006, ces indicateurs pouvant par la suite servir à une analyse automatisée et à générer des alertes à moyen terme. Phytoveille a pour objectif d'élaborer un rapport annuel d'activité de fonctionnement du réseau destiné aux membres du réseau, aux professionnels du domaine, aux tutelles et aux agences concernées. Ce rapport sera accessible sur le site internet de l'InVS. Il a aussi pour objectif d'élaborer les rapports d'enquêtes aux sollicitations particulières.

Le fonctionnement du réseau est prévu pour être intégré au dispositif national de toxicovigilance et le réseau Phytoveille est devenu un groupe de travail du comité de coordination de toxicovigilance (CCTV). Ainsi les saisines sont reçues par une cellule opérationnelle de toxicovigilance (COTV) et transmises au groupe de travail. En cas d'alerte nécessitant une réponse urgente de quelques heures à quelques jours, la COTV désigne une équipe projet qui prend en charge la réponse à l'alerte.

Actuellement, le réseau Phytoveille travaille sur le recensement des intoxications par le paraquat et

plusieurs projets sont envisagés pour 2006 (diqat, méthidathion...). Une fiche de recueil des expositions professionnelles doit être adressée à tous les CAP/TV afin d'enrichir le recueil de cas de données épidémiologiques identiques à celles recueillies en routine par Phyt'attitude.

Le problème actuel est que si le réseau Phytovaille doit devenir le « guichet officiel » des demandes de suivi post homologation, il est indispensable de prévoir une équipe projet et des moyens dédiés spécifiques en personnel, aussi bien au niveau de l'InVS que des CAP/TV. Un poste de praticien hospitalier mi-temps pour chaque CAP-TV est demandé pour répondre de façon satisfaisante aux requêtes. La contractualisation de personnel temporaire supplémentaire pour des enquêtes ciblées ponctuelles doit aussi être envisagée.

Les années 2005-2006 constituent la phase pilote de Phytovaille. Cette phase doit définir une requête commune aux bases SICAP et Phyt'attitude, notamment la description des cas et la réflexion sur des indicateurs de surveillance. Elle doit aussi parfaire l'outil ToxAlert. Le réseau Phytovaille est donc nettement tributaire des moyens humains et informatiques qui lui sont alloués, et du futur fonctionnement en réseau de tous les CAP/TV autour du SICAP.

Plus tard, l'extension de ce réseau à d'autres partenaires en région (CIRE, RNVPP, réseau des urgences, CAP/TV...) et la possibilité d'une validation des données à l'échelle locale seront envisagées.

La toxicovigilance Phytovaille souhaitée par l'InVS, la DGAI et les tutelles est donc en voie d'organisation.

Patrick HARRY (Centre antipoison/toxicovigilance Angers)
Christine LORENTE (Institut de Veille Sanitaire)

TOXICOVIGILANCE DES INSECTICIDES UTILISÉS DANS LA LUTTE ANTIVECTORIELLE À L'ÎLE DE LA RÉUNION

L'épidémie de chikungunya (CHIK) à La Réunion a nécessité un très net renforcement de la lutte antivectorielle (LAV), notamment par le recours massif à des insecticides. De ce fait, la DGS a demandé à l'InVS, dans le cadre de la Toxicovigilance, et en l'absence de centre antipoison et de toxicovigilance sur l'île, de mettre en place un système de recueil de cas d'intoxications humaines par ces insecticides. C'est pour ce faire que Ph. SAVIUC a été amené à se rendre à l'île de La Réunion, missionné par l'InVS, à la mi-février 2006.

Le CHIK est une maladie virale, transmise par un moustique *Aedes albopictus*.

Une première épidémie était survenue en 2005, et la stratégie antivectorielle mise en place avait consisté à traiter le foyer du cas et 10 maisons environnantes. Le fénitrothion était utilisé pour éliminer le moustique (adulticide) et le téméphos pour éliminer la larve (larvicide). Ces 2 produits sont des organophosphorés, le premier classé comme nocif (Xn), avait une DL50 per os de l'ordre de 250 mg/Kg, et était utilisé à des doses d'environ 200 g/hectare

par pulvérisation. Le téméphos n'était pas classé, avait une DL50 supérieure à 3 g/Kg ; il était utilisé ponctuellement par pulvérisation pour le traitement d'un gîte larvaire, en complément du traitement mécanique (élimination de la rétention d'eau) lorsque ce dernier était insuffisant, voire impossible.

Ces 2 substances sont celles traditionnellement utilisées dans cet usage dans le monde et notamment aux Antilles, habilitées pour cette utilisation par le Ministère de l'Agriculture, recommandées parmi d'autres substances par l'OMS.

Lorsque l'épidémie de 2006 a pris l'ampleur que l'on sait, cette stratégie a été revue. Mise en place entre le 15 janvier et le 15 février, elle envisageait dès lors un traitement de grandes surfaces géographiques, dont le choix était déterminé selon des critères entomologiques et épidémiologiques. Les moyens ont été renforcés, moyens techniques par le recours à la pulvérisation ULV (ultra bas volume) sur 4x4 en complément des pulvérisations par moteur à dos d'homme, moyens humains par l'arrivée de renforts conséquents de l'armée et du monde civil, personnes rapidement formées à la pulvérisation. Puis les matières actives ont été remplacées, le fénitrothion par la deltaméthrine, pyréthrianoïde de synthèse classé Xn, utilisée à des doses de 1 à 2 g/hectare et le téméphos par *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti). Ainsi, globalement, des matières actives dont le potentiel toxique était essentiellement systémique, du fait de leur facilité à franchir les membranes et de leur mécanisme d'action, ont été remplacées par des matières actives dont le potentiel de toxicité s'exprimait essentiellement sur un versant local (toxicité de la barrière de contact) par un syndrome d'irritation, voire une sensibilisation.

Des protocoles d'utilisation de ces substances et des recommandations au grand public ont été produits. Sous réserve du respect de ces protocoles / recommandations, il n'y avait pas lieu de s'attendre à des effets sur la santé des personnels chargés de la pulvérisation comme du grand public. Recueillir des effets rapportés comme étant en relation avec les pulvérisations d'insecticide revenait, après enquête technique, à dépister des écarts aux protocoles de bonnes pratiques d'utilisation.

Le système mis en place s'articulait en 2 points : une fonction de type Centre antipoison, et une fonction de type Toxicovigilance.

- L'objectif de la fonction CAP était de répondre à des demandes provenant de médecins qui sollicitent une aide à la prise en charge de patients dont les symptômes qu'ils présentaient pouvaient être reliés à l'usage d'insecticides. Le centre 15 (Dr A. BOURDÉ, Dr C. LOIRE) a été sollicité, le principe étant d'assurer une formation aux médecins régulateurs, pour la plupart des urgentistes travaillant dans les principales structures d'urgence de l'île. Cette formation était axée principalement sur les expositions uniques et répétées aux basses doses d'insecticides, en particulier la deltaméthrine et le Bti, les effets attendus et la conduite à tenir. Elle a été assurée par le Dr Marc WEBER, membre de la STC, et urgentiste à Saint-Benoît. Les médecins généralistes et les services d'urgence ont été dans un deuxième temps informés de la possibilité qu'ils avaient de bénéficier de ce recours.

• La fonction Toxicovigilance était prévue pour être articulée en plusieurs niveaux.

- Le recueil de cas groupés relevait d'une organisation spécifique. En ce qui concernait les écoles, lors de la survenue de cas groupés de symptômes potentiellement en relation avec un épandage d'insecticide, les enseignants contactaient les infirmières et/ou les médecins de secteur, qui renseignaient une fiche de recueil spécifique, et l'adressaient dans un deuxième temps à la cellule d'épidémiologie (CIRE).

Selon la qualité des informations liées aux circonstances, une enquête pouvait être demandée au service Santé-Environnement de la DRASS, dans le but d'identifier clairement une dérive avérée aux bonnes pratiques d'épandage. D'autres collectivités ont ensuite été associées, selon le même principe (Centre d'aide par le travail, Institut médico-pédagogique...). Entre le 6 février et le 15 avril 2006, des symptômes présumés en relation avec un épandage ont été rapportés dans 28 écoles grâce au dispositif en place. Selon les cas, de quelques personnes, enfants ou adultes, à plus d'une centaine ont présenté des signes irritatifs cutanés, oculaires et respiratoires, plus rarement des maux de tête, et un malaise (2 cas). Les circonstances favorisant décrites sont un traitement proche de l'école (3 cas), un défaut d'étanchéité (7), du vent (6), une odeur (12) et un surdosage du traitement. Ces premiers résultats montrent que des symptômes en majorité bénins et transitoires peuvent survenir dans des écoles suite à des traitements insecticides. Ainsi l'exposition au produit, souvent signée par une odeur, intervient dans diverses circonstances, seules ou combinées : pulvérisations à proximité des écoles, mauvaise étanchéité des locaux ou fort vent.

- Le recueil de cas isolés (cas individuels) consiste à organiser la convergence vers un seul point (la CIRE) de l'information qui pouvait parvenir aux différents acteurs du système de soins :

. le Centre 15 reçoit outre les appels liés à la fonction CAP des demandes spontanées de professionnels de santé ou du grand public soit directement, soit après un passage par le numéro vert dédié au CHIK ;

. les services d'urgence peuvent être amenés à recevoir en consultation (fonction de service porte) ou en pré-hospitalisation selon la tolérance clinique des cas d'intoxication a priori plus sévères. Une remontée d'information vers la CIRE a été organisée par l'ARH.

. les médecins généralistes ont été invités à notifier par téléphone à la CIRE, tout cas d'intoxication compatible avec une pulvérisation d'insecticides. Là aussi l'information était recueillie avec un formulaire spécifique.

Le système de recueil mis en place doit permettre de colliger une information qualifiée par une autorité médicale, de la traiter pour pouvoir répondre à la demande des autorités mais surtout aux inquiétudes et aux craintes de la population, alors que dans ce contexte épidémique, l'utilisation large d'insecticides et en particulier d'adulticides peut persister pendant plusieurs mois.

Cette information a permis d'alimenter le point épidémiologique établi chaque semaine par la CIRE.

Philippe SAVIUC (CTV Grenoble), **Martine LEDRANS** (InVS)

NOTES DE LECTURE

• Dans un récent numéro de *Clin Toxicol*, MORITZ F. *et al* (2005; 43: 873-876) rapportent un cas d'intoxication par l'**aconit** (*Aconitum napellus*) qui est probablement le premier avec une cinétique de l'aconitine ($t_{1/2} = 3$ heures) et des corrélations concentration plasmatique-effet. Au demeurant, ces dernières sont d'un intérêt limité, car comme le remarquent les auteurs, il semble bien que la sensibilité individuelle aux effets toxiques de l'aconitine soit variable.

• Une utile revue de la toxicité aiguë des **nouveaux antiépileptiques** (topiramate, vigabatrine, tiagabine, gabapentine, lévétiracétam, felbamate, lamotrigine et oxcarbazépine) vient d'être publiée par PH. HANTSON dans *JEUR* (2005; 18: 221-226). Elle indique une bonne tolérance de ces médicaments avec une mortalité et une morbidité faibles des intoxications aiguës. L'effet le plus constant, toutes molécules confondues, est, comme on pouvait s'y attendre, une dépression du système nerveux central ; elle est de courte durée. La survenue de crises convulsives est rare. Le traitement de ces intoxications est symptomatique.

• Une étude déjà ancienne (PALACIO DC. *Ant Med Medelin* 1982; 31: 1-2) avait montré que chez le rat, l'**alcalinisation** par le bicarbonate de calcium et le maintien d'un pH artériel entre 7,4 et 7,5 diminuait la morbidité et la mortalité des intoxications par l'azinhos méthyle. Sur les bases de ce travail, certains cliniciens ont proposé d'utiliser l'alcalinisation comme traitement adjuvant des intoxications par les **organophosphorés**, mais sans preuve de son efficacité chez l'homme et quel que soit l'insecticide impliqué. Une équipe iranienne (BALALI-MOOD M. *et al. Clin Toxicol* 2005; 43: 571-574) a testé l'efficacité de la perfusion de bicarbonate de sodium (5 mEq/Kg en 1 heure, puis 5-6 mEq/Kg/j, de façon à maintenir le pH artériel entre 7,45 et 7,55), chez 26 patients comparés à 27 témoins, tous intoxiqués par des organophosphorés. Les insecticides en cause étaient le malathion, le diazinon, l'oxydéméthon, l'éthion et le chlorpyrifos. L'âge et le sexe des patients, les délais de prise en charge et la gravité des intoxications à la prise en charge n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes. La dose d'atropine et la durée de l'hospitalisation ont été significativement plus faibles et moins longue chez les malades traités par bicarbonate. L'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire était semblable dans les deux groupes pendant toute la durée de l'hospitalisation. L'efficacité de l'alcalinisation n'est donc probablement pas liée à une action sur les cholinestérases. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'elle pourrait faciliter l'hydrolyse des organophosphorés (au moins de certains d'entre eux).

• Un récent éditorial du *Journal of Occupational and Environmental Medicine* rapporte l'instructive histoire de la **valeur limite d'exposition professionnelle** (VLEP) au **béryllium** (BORAK J. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 109-116). Les premiers cas de béryllose ont été rapportés en Allemagne et en Russie dans les années 1930. Au milieu des années 1940, une épidémie de béryllose pulmonaire a été observée aux

USA dans l'industrie des tubes luminescents et c'est alors qu'a été fixée la première VLEP. On ne disposait alors d'aucune donnée épidémiologique ou expérimentale permettant d'établir une relation dose-effet et la valeur retenue l'a été sur des principes pseudo-scientifiques, rétrospectivement assez consternants : la VLEP de la plupart des autres métaux et métalloïdes était alors comprise entre 50 et 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et la masse molaire du béryllium étant à peu près 20 fois plus faible, les hygiénistes américains ont proposé une VLEP de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en 1949. Le miracle, c'est l'efficacité de ce seuil, confirmée au cours des décennies suivantes : pas de cas clinique de béryllose chez des travailleurs exposés à des concentrations atmosphériques toujours inférieures à 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Des études épidémiologiques récentes ont rapporté des cas de maladie pulmonaire dans des entreprises où la concentration atmosphérique moyenne était inférieure à ce seuil, mais où des dépassements étaient possibles à certains postes et/ou à certaines périodes. Cependant, depuis la fin des années 1980, le test de transformation lymphoblastique au béryllium (TTLBe) a commencé à être utilisé pour la surveillance biologique des travailleurs exposés. Sa positivité indique une sensibilisation au béryllium ; cette dernière précède la survenue de la béryllose. Une sensibilisation au béryllium peut être observée en deçà de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et même très en deçà, d'où la récente proposition des hygiénistes américains d'abaisser la VLEP à 0,02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (20 ng/m^3). En fait, les données actuellement disponibles ne permettent pas encore de préciser l'histoire naturelle de la maladie et, en particulier, de déterminer la probabilité de développer la maladie pour un individu sensibilisé au béryllium, quand l'exposition est interrompue et quand elle est poursuivie.

- De nombreuses études ont montré que la consommation de **cannabis** diminuait les performances des **conducteurs d'automobiles**. En revanche, il n'y a pas de preuve qu'elle augmente le risque d'accident de la route. Plus exactement, il n'y en avait pas jusqu'à la récente publication d'une étude de l'INRETS (LAUMON B. *et al. Br Med J* 2005; 331: 1371-1374). L'alcoolémie et le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) urinaire ont été mesurés chez 10 748 conducteurs impliqués dans des accidents mortels. In fine, 6 766 individus responsables des accidents ont été comparés à 3 006 qui ne l'étaient pas. Du THC a été détecté chez 681 personnes : 8,8 % des responsables d'accidents et 2,8 % des témoins (OR : 3,32 ; IC 95 % : 2,63-4,18) ; l'odds ratio augmentait avec la concentration urinaire de THC. 285 d'entre elles avaient une alcoolémie supérieure à 0,5 g/L. Les effets du cannabis restaient significatifs après ajustement sur l'alcoolémie, avec laquelle il n'a pas été observé d'interaction statistiquement significative.

- Le centre antipoison de Denver a analysé les publications faites entre 1980 et juin 2003 sur la **tolérance** des formulations de **paracétamol à libération prolongée** et les cas rapportés aux centres antipoison américains entre 1994 et 2002 (DART RC. *et al. Drug Safety* 2005; 28: 1045-1056). Quatorze publications et 3003 cas issus du Toxic Exposure Surveillance System (TESS) ont été

étudiés. La tolérance des préparations à libération prolongée ne semble pas différente de celle observée avec les formulations à libération immédiate. En ce qui concerne les surdosages, les effets toxiques hépatiques sont observés aux mêmes doses. Le traitement à mettre en œuvre est le même. La valeur prédictive de la paracétamolémie et du nomogramme de Rumack et Matthew n'est pas contestée, sous réserve d'une adaptation mineure : il est établi que dans quelques cas, le pic de la paracétamolémie est retardé ; il est donc recommandé, quand le surdosage est dû à une préparation à libération retardée, de faire une première mesure de la paracétamolémie au moins 4 heures après l'ingestion et quand elle est inférieure au seuil de traitement par la N-acétylcystéine, de faire une deuxième mesure 4 à 6 heures plus tard. Le traitement spécifique est mis en œuvre, si au moins une des concentrations mesurées est supérieure ou égale au seuil. Si la deuxième paracétamolémie reste inférieure au seuil mais est supérieure à la première et proche du seuil, un troisième prélèvement est recommandé.

- Un toxicomane de 42 ans est hospitalisé pour une encéphalopathie avec des troubles de la mémoire à court terme, une dysarthrie, un tremblement, une hyperémotivité, des troubles de la coordination, des myoclonies et des convulsions. Le bilan révèle une intoxication par **l'aluminium** avec une concentration sérique de 175 $\mu\text{g}/\text{L}$. L'enquête va révéler que cet homme s'injectait par voie intraveineuse la préparation de méthadone avec laquelle il était traité. Cette préparation buvable était parfumée au pamplemousse et contenait de l'acide citrique. Pour pouvoir se l'injecter, il la faisait réduire par chauffage dans un pot d'aluminium. Un traitement par déféroxamine a permis une amélioration progressive (YONG RY. *et al. N Engl J Med* 2006; 354: 1210-1211).

- Chez le rat, l'administration de **phtalates** de dibutyle (DBP), diisobutyle (DiBP), de butylbenzyle (BBzP), ou de diéthylhexyle (DEHP) pendant la gestation a un **effet antiandrogénique** ; elle induit des foyers de dysgénésie et un dysfonctionnement testiculaires (en particulier, une diminution de la production de testostérone), des signes de féminisation (diminution de la distance anogénitale, cryptorchidie...), chez les individus mâles des portées. On considérait généralement que les doses nécessaires pour produire ces effets chez l'animal rendaient improbables que des atteintes semblables soient observées chez l'homme. Dans une étude récente (SWAN SH. *et al. Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-1061), la distance anogénitale (DAG) a été mesurée chez 134 garçons de 2 à 36 mois dans plusieurs états des USA. Un index anogénital (IGA) a été calculé (IGA = DAG/poids) et ajusté sur l'âge. Les IGA ajustés ont ensuite été corrélés aux concentrations des principaux métabolites des DBP, DiBP, BBzP, DEHP et aussi des phtalates de diméthyle (DMP) et de diéthyle (DEP), mesurées dans les urines des mères de ces garçons, pendant la grossesse. Une corrélation inverse a été trouvée entre l'IGA ajusté et les concentrations urinaires de 4 métabolites, le phtalate de monoéthyle (MEP : métabolite du DEP), le phtalate de monobutyle (MBP : métabolite du DBP et du BBzP), le phtalate de monoisobutyle (MiBP : métabolite du DiBP) et le

phtalate de monobenzyle (MBzP : métabolite du BBzP). Les concentrations urinaires des 4 métabolites ont été stratifiées en 3 groupes. Les risques de DAG augmentée (OR) étaient respectivement de 10,2 (IC 95% : 2,5-42,2), 3,8 (IC 95 % : 1,03-13,9) ; 4,7 (IC 95% : 1,2-17,4) et 9,1 (IC 95% : 2,3-35,7) pour les groupes de concentrations les plus élevées des MBP, de MBzP, MEP et MiBP. Par ailleurs, le volume du pénis était corrélé à la DAG et le risque de cryptorchidie augmentait avec cette dernière. Les concentrations de phtalates mesurées chez les mères de ces garçons étaient du même niveau que celles observées dans la population générale aux USA. Ces résultats sont en faveur d'un effet antiandrogénique de l'exposition prénatale aux phtalates chez l'homme aux niveaux d'exposition actuels, ce qui indiquerait une sensibilité particulièrement élevée de l'espèce humaine. Il faut cependant interpréter ces données avec prudence, car il n'est pas exclu que la liaison apparente avec l'exposition aux phtalates ne soit pas causale et certains résultats ne sont pas en accord avec les connaissances acquises : ainsi, le DEP (dont le principal métabolite est le MEP) n'a pas d'effet antiandrogénique expérimentalement alors que le DEHP a expérimentalement un fort effet perturbateur endocrinien qui n'apparaît pas dans cette étude.

- Au cours des années 1990, le formaldéhyde a été, presque partout, remplacé par le glutaraldéhyde pour la désinfection des matériels d'endoscopie... et l'on a vu se multiplier les cas de pathologies cutanées et respiratoires, irritatives et allergiques imputables au glutaraldéhyde chez les travailleurs exposés. Depuis quelques années, des produits de remplacement du glutaraldéhyde sont donc proposés. L'un d'entre eux est l'**aldéhyde ortho-phtalique** (OPA) ; comme son nom l'indique, c'est également un aldéhyde, donc une substance électrophile et c'est d'ailleurs à cette réactivité chimique qu'il doit ses propriétés biocides. Il n'est donc pas étonnant de constater la publication des premiers cas de syndrome d'**irritation bronchique** chez une infirmière (FRANCHI A. et FRANCO G. *Occup Med* 2005; 55: 575-578) et d'**accidents anaphylactoïdes** chez des patients examinés avec des matériels désinfectés à l'OPA (SOKOL WN. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 392-397).

- En 1990-91, un cluster de 6 cas d'anencéphalie a été observé dans une clinique du Texas près de la frontière mexicaine. Une étude cas-témoin a comparé 184 cas de **malformations** par défaut de fermeture du tube neural à 225 témoins tous nés dans cette même région frontalière du Mexique entre mars 1995 et mai 2000 (MISSMER SA. et al. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 23-241). Elle a montré que le risque de malformation était lié à la consommation de tortillas pendant le 1er trimestre de la grossesse ainsi qu'à l'existence d'un rapport sphinganine/sphingosine dans le sérum des mères après l'accouchement indiquant une exposition à des **fumonisines** : plus l'exposition était élevée, plus le risque de malformation par défaut de fermeture du tube neural l'était. De même, la teneur en fumonisines dans les tortillas consommées par les mères étaient liées au risque de malformation. Les fumonisines sont des mycotoxines produites par *Fusarium verticillioides* (ex *F. moliniforme*) qui est un parasite possible du maïs.

Expérimentalement, les fumonisines induisent des malformations par défaut de fermeture du tube neural qui sont prévenues par l'administration de folates. Le cluster de 1990-91 était contemporain d'une épidémie de leucoencéphalopathie équine due à la consommation de maïs contaminé par des fumonisines.

- Au cours des 5 dernières années, 7 publications ont rapporté l'association d'un risque élevé de **maladie allergique respiratoire** à la consommation de **paracétamol**. NEWSON et al. (*Eur Respir J* 2000; 16: 817-823) ont étudié la relation entre la consommation de paracétamol et la prévalence de l'asthme dans plusieurs pays, en 1994-95 : ils ont montré que chez les individus de 13-14 ans et chez les jeunes adultes, la prévalence de l'asthme était corrélée aux ventes de paracétamol. SHAHEEN et al. (*Thorax* 2000; 55: 266-270), dans une étude cas-témoin conduite chez des individus de 16 à 51 ans habitant le sud de Londres, ont montré que le risque d'asthme était corrélé à la fréquence de la consommation de paracétamol (p=0,002). La même équipe a, dans une étude prospective (SHAHEEN SO. et al. *Thorax* 2002; 57: 958-963), examiné la relation entre la consommation de paracétamol pendant la grossesse et la survenue d'asthme chez l'enfant au cours des six premiers mois de vie, dans une cohorte de 9 400 paires mère-enfant : la consommation fréquente de paracétamol pendant la grossesse était associée à un excès de risque d'asthme chez l'enfant (OR 2,34 ; CI : 1,24-4,40). Ces résultats ont été précisés dans une publication ultérieure (SHAHEEN SO. et al. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 18-25) qui a montré des odds ratio (OR) de 1,22 (IC 95 % : 1,06-1,41) et 1,62 (IC 95 % : 0,86-3,04), pour le risque d'asthme chez les enfants dont les mères avaient respectivement « parfois » ou « presque tous les jours » consommé du paracétamol, entre la 20^e et la 32^e semaine de la grossesse. Dans une cohorte de 73 321 infirmières américaines, la consommation de paracétamol était corrélée à l'incidence de l'asthme (p = 0,006) (BARR RG. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 836-841). Dans une étude transversale MC KEEVER et al. (*Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 966-971) ont également observé un excès de risque d'asthme associé à la consommation de paracétamol (OR : 1,20 ; IC 95 % : 1,12-1,28). Aucun excès de risque n'était associé à la consommation d'aspirine ou d'ibuprofène. La dernière étude publiée (DAVEY G. et al. *J. Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 863-868) est également transversale ; elle a été conduite en Ethiopie ; elle montre aussi un excès de risque d'asthme et de rhinite associé à la consommation de paracétamol. Il y a donc des éléments de preuve de plus en plus convaincants d'une association entre la consommation de paracétamol et la maladie asthmatique. Ce qui n'est pas établi, c'est que cette association soit causale et que la prise du paracétamol ait un rôle facilitateur de la survenue de la maladie respiratoire.

- Une très bonne revue de la liaison entre la **maladie de Parkinson** (ou les syndromes parkinsoniens) et l'exposition à des **pesticides** vient d'être publiée (BROWN RP. et al. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 156-164). Les facteurs de risque connus des syndromes parkinsoniens sont les accidents

vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens répétés, les traitements par les neuroleptiques, l'exposition au manganèse, la prise de méthylphényltétrahydropyridine. Une quarantaine d'études cas-témoins, publiées au cours des 25 dernières années, ont recherché un lien entre syndrome parkinsonien et exposition à des pesticides. La plupart montre un excès de risque associé à l'exposition à des pesticides avec des odds ratio (OR) généralement voisins de 2. Une quinzaine d'études ont recherché un lien avec l'exposition à des herbicides et elles sont généralement positives avec des OR généralement compris entre 1,5 et 4. Parmi les herbicides, le seul avec lequel un lien avec les syndromes parkinsoniens ait été recherché est le paraquat : 4 études montrent un OR supérieur à 1, mais l'augmentation n'est statistiquement significative que dans une étude. Une quinzaine d'enquêtes ont également recherché un lien avec l'exposition à des insecticides ; elles sont, elles aussi, généralement positives, avec des OR compris entre 1 et 5 ; les classes d'insecticides pour lesquelles des excès de risque significatifs sont rapportés sont celles des organochlorés, des organophosphorés et des carbamates anticholinestérasiques. L'exposition à des fongicides et, en particulier, à des dithiocarbamates (plusieurs de ceux qui sont commercialisés contiennent du manganèse) n'est pas un facteur de risque identifié de syndrome parkinsonien. La durée de l'exposition aux pesticides augmente le risque de développer un syndrome parkinsonien, ce qui est un argument en faveur d'un lien causal. Cependant, d'autres facteurs de risques de syndrome parkinsonien sont associés à l'utilisation de pesticides, tels que la vie en milieu rural, la consommation d'eau de puits, la profession de travailleur agricole ; les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer si ces facteurs sont indépendants. En outre, les données épidémiologiques disponibles sont généralement issues d'études cas-témoin et les informations sur l'exposition y ont été collectées rétrospectivement, ce qui implique un biais de mémoire. Malgré tout, il est improbable que ces biais et ces facteurs de confusion suffisent à expliquer la constance de l'association Parkinson-pesticides dans les études publiées. Par ailleurs, des données expérimentales montrent des effets toxiques du paraquat et de la roténone au niveau des mémoires dopaminergiques.

- Un récent numéro de *Clinical Toxicology* présente les résumés des communications présentées au North American Congress of Clinical Toxicology, 2005. On peut y trouver :

- un cas d'ingestion de 30 mg/kg de **sildénafil** par un **enfant** de 19 mois qui a eu un érythème facial, une tachycardie sinusale et un priapisme, observés dès 45 minutes après la prise et qui ont persisté 24 heures. La concentration sérique de sildénafil était de 390 µg/L et celle de N-desméthylsildénafil de 1700 µg/L à H₇ (taux thérapeutiques maximaux : 24 µg/L pour le sildénafil et son métabolite) (*WILLS BL. et al. Clin Toxicol 2005; 43: 633*).

- une série de 48 cas d'intoxications aiguës d'enfants par le sildénafil collectés entre 2001 et 2004 a été rapportée par le centre antipoison de Sacramento (*MARQUARDT KA. et al. Clin Toxicol 2005; 43: 644*). La dose moyenne ingérée était de 3,3 mg/Kg. Quarante

trois enfants n'ont eu aucun signe d'intoxication. Deux enfants ont eu un flush, un autre des vomissements et les deux dernières un priapisme qui a duré 5 minutes dans un cas, 4-5 heures dans l'autre. Le résumé ne renseigne pas sur les doses ingérées par les enfants symptomatiques.

- La mode des **tatouages** temporaires est responsable d'une multiplication des cas de sensibilisation et/ou de réaction allergique à la **paraphénylènediamine** (PPD). En effet, ces tatouages dits « au henné » contiennent 0,4 à 15,7% de PPD qui est employée pour obtenir une couleur plus sombre. Cette utilisation cosmétique de la PPD n'est pas autorisée mais elle est fréquente et à l'origine de nombreux cas d'**eczéma de contact** au niveau du tatouage et/ou ultérieurement, lors de l'utilisation d'une teinture capillaire (*SOSTED H. et al. Contact Dermatitis 2006; 54: 87-91*).

- L'équipe du centre antipoison du Maryland vient de publier une analyse des cas d'intoxication par le **topiramate** notifiés aux centres antipoison américains en 2000 et 2001 (*LOFTON AL. et Klein-Schwartz W. Human Exp Toxicol 2005; 24: 591-595*). Le topiramate (Epitomax[®]) est un antiépileptique dont les effets observés en situation de surdosage n'avaient fait jusqu'à présent l'objet que de 6 rapports de cas décrivant : 1) somnolence, agitation, mouvements anormaux après la prise d'une dose inconnue par un enfant de 5 ans dont la concentration sanguine de topiramate était de 10,5 mg/L (*TRAUB et al. J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41: 987-990*) ; 2) agitation, confusion, écholalie chez un individu de 17 ans après une prise de 800 mg (dose thérapeutique maximale 400 mg/j en 2 prises) dans un but récréatif (*CHUNG AM. et REED MD. Ann Pharmacother 2004; 38: 1439-1442*) ; 3) aucun trouble après une prise supposée de 4000 mg, un lavage gastrique 3,5 heures après l'ingestion et une concentration sanguine de topiramate de 18,9 mg/L (*SMITH AG. et al. Epilepsy Behav 2002; 2: 603-607*) ; 4) un état de mal épileptique chez un épileptique connu après l'ingestion volontaire de 40 000 mg (487 mg/Kg) de topiramate (*FAKHOURY T. et al. Epilepsy Behav 2002; 3: 185-189*) ; 5) une crise convulsive généralisée chez un épileptique connu après une prise de 20 000 mg (400 mg/Kg) (*FAKHOURY T. et al. Epilepsy Behav 2002; 3: 185-189*) ; 6) un décès d'un individu de 44 ans après l'ingestion d'une dose inconnue et avec une concentration sanguine post-mortem de 170 mg/L (*LANGMAN LJ. et al. J Anal Toxicol 2003; 27: 323-324*). Cinq cent soixante sept cas (567) de surdosage au topiramate ont été rapportés aux centres antipoison américains en 2000 et 2001. Aucun signe d'intoxication n'a été observé dans 62,1 % des cas. Les troubles les plus souvent rapportés sont la somnolence (15,5 %), les sensations vertigineuses (4,9 %), l'agitation (4,9 %), la confusion (3,9 %), des nausées (2,6 %) et des vomissements (2,6 %). Un seul cas de coma a été observé après une prise de 6 g, mais plusieurs autres personnes ayant ingéré des doses supérieures n'avaient qu'une somnolence. Dans cette série, il n'a pas été observé de corrélation entre la dose prétendument ingérée et les troubles observés.

Robert GARNIER, Paris

AGENDA

• SFTA, 6-9 juin 2006, Le Touquet, XIV^e Congrès annuel de la Société Française de Toxicologie Analytique

Thèmes :

- intoxications graves chez l'enfant : données actuelles en épidémiologie et conséquences sur la prise en charge
 - toxicogénétique : applications et perspectives
 - place de la toxicologie dans la démarche de l'évaluation du risque en milieu industriel
 - stratégies d'évaluation des conduites addictives en milieu professionnel
 - toxicologie médico-légale : formation juridique.
- Contact : Michel LHERMITTE (mlhermitte@chru-lille.fr)

• URGENCES 2006, 7-9 juin 2006, Paris avec la 9^e Journée d'urgences de la Société de Toxicologie Clinique

Thèmes :

- addiction (cannabis, soumission chimique, drogues de rues)
 - nouveaux psychotropes : les antipsychotiques (indications, effets collatéraux, intoxications)
 - décontamination : port des tenues de protection
 - intoxications médicamenteuses volontaires : critère d'orientation après les urgences
 - régulation d'un appel pour intoxication
- Contact : <http://www.urgences-lecongres.org/>

• Colloque ARET, 15-16 juin 2006, Paris

Toxicologie humaine et environnementale : indicateurs d'exposition, marqueurs d'effet.

Contact : <http://www.aret.asso.fr/>

• AFSSET, 2-6 septembre 2006, Paris, Conférence internationale d'épidémiologie et d'exposition environnementales, Centre des Congrès de la Villette

Thèmes :

- Air intérieur : sources d'exposition et gestion du risque
- Eau et santé : exposition aux risques chimiques et microbiologiques
- Les produits chimiques dans les produits de consommation : expositions et risques
- L'exposition de la population aux pesticides et aux polluants organiques persistants

Contact : <http://www.paris2006.afsse.fr/>

• EUROTOX, 20-24 septembre 2006 Cavtat / Dubrovnik (Croatie), 43^e congrès de l'European Societies of Toxicology et 6th Congress of Toxicology in Developing Countries

Contact : <http://www.spektar-putovanja.hr/spektar/eurotox2006/default.asp>

• STC, 23-24 novembre 2006, Rouen (cf. 1^{ère} page)

• SFT, 23-24 octobre 2006, Paris, Auditorium du Centre d'Information Scientifique, Institut Pasteur

Thèmes :

Pharmacodépendance aux médicaments et aux drogues

Contact : <http://www.sftox.com/>

• Journées de Veille Sanitaire, InVS, 29-30 novembre 2006, Paris, Cité des sciences et de l'industrie

Thèmes :

- La veille sanitaire outre-mer (maladies chroniques et nutritionnelles, santé environnementale, santé au travail,

maladies vectorielles, vecteurs et lutte antivectorielle)
- Maladies émergentes et ré-émergentes : approche internationale (recherche et veille sanitaire, alertes et investigations, quels systèmes de surveillance ?)

Contact : s.puiseux@invs.sante.fr

• FFTox, mars 2007, à Paris, 1^{er} Congrès de la Fédération Française de Toxicologie

Contact : <http://www.ffttox.fr/> (Thèmes : cf. Edito)

• ICT, 15-19 juillet 2007, Montréal 11th International Congress of Toxicology

Thèmes :

Toxicologie, la découverte au service de la société.

Contact : <http://www.ict2007.org/>

VIE DE LA SOCIÉTÉ

Prix STC de la meilleure publication 2005

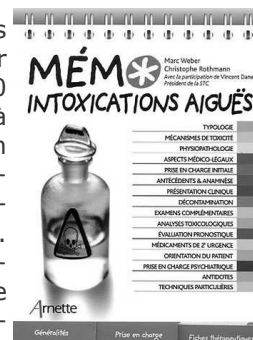
Appel pour le prix STC de la meilleure publication 2005. Ce prix récompense le meilleur travail en toxicologie clinique publié en 2005. L'auteur doit envoyer un tiré à part à l'adresse suivante : Dr Laurence GAMELIN, Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU, 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 09. Le sujet doit être clinique et/ou épidémiologique en toxicologie.

Le choix de la langue et l'appartenance ou non à la STC ne sont pas des critères de sélection.

OUVRAGES et INFOS

• **Mémo Intoxications aiguës** – ISBN 2-7184-1122-8. Dans la collection des Mémo chez Arnette, voilà celui sur les intoxications aiguës, rédigé par des toxicologues urgentistes membres de la STC, Marc WEBER et Christophe ROTHMANN, un peu aidé par quelques grenoblois. Le mémo, d'un faible encombrement (92 pages, 11 x 15 cm), tient facilement dans la poche d'une blouse ; il est organisé par onglets de thèmes différents et par couleurs.

Après la présentation de quelques notions fondamentales dans le 1^{er} onglet, le 2^e onglet décline en 10 étapes l'évaluation du patient jusqu'à son orientation et à sa prise en charge psychiatrique. Ce Mémo rappelle que certaines étapes sont incontournables, d'autres optionnelles. Le 3^e onglet recense des fiches thérapeutiques avec des tableaux de médicaments et des fiches techniques. *Mémo intoxications aiguës* présente un contenu pointu et clair. Il s'adresse aux acteurs de l'urgence hospitalière, à ceux de l'urgence pré-hospitalière, aux réanimateurs comme aux professionnels de centre antipoison et de toxicovigilance.



• Nouvelle (8^e) édition de **Goldfrank's Toxicologic emergencies** (2006) à commander au prix de 113 £ (réduit de 10% jusqu'au 31 mai 2006) sur le site www.mcgraw-hill.co.uk/goldfrank avec le code EAPCCT06

• Philippe HANTSON vient d'être élu président de l'EAPCCT.

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en juillet 2006

MOTS CROISÉS

Voici pour vous distraire un peu une grille de mots croisés à « orientation toxicologique ». L'auteur de la première grille exacte gagnera un cadeau surprise et pourra parrainer un nouvel adhérent (jamais inscrit à la STC) qui ne paiera pas de cotisation pendant une année. Alors à vos crayons !!

GRILLE N° 2

HORIZONTALEMENT

1. A un rôle essentiel au Centre 15
2. Pacino – Celle de Judas est parfois comestible
3. Réputée pour ses vertus magiques
4. Enfin un bon plan ? – Spécialité anesthésiante
5. Font partie du budget – Période de temps
6. Beaux et à fruits comestibles
7. Sauvé des eaux – Courageux et rusés
8. Là-bas rien de nouveau – Communication répandue chez les jeunes – Dangereux et pourtant utile
9. Do latin – Confiés
10. Mis une monture – Comté d'Angleterre
11. Indispensable à la vie – Forme atomique – Au-dessus du Do
12. Entraves à la diplomatie

VERTICALEMENT

- A. Délicieux mais interfère avec le cytochrome P450
- B. Bel animal – Appréciées
- C. Non significatif – Dépôt – Forme de leucémie
- D. Végétal protecteur cutané utilisé en thérapeutique
- E. Note bouleversée – Élément vital
- F. Cépage toxique – Encore du latin – Célèbre procès en 1942
- G. Peut se manifester par des gangrènes ou des convulsions – Gaz toxique ou thérapeutique
- H. Malin – Forte secousse
- I. Cellule épidémique ! – Photographe français
- J. "Il aime" en texto – Connu – Criminels
- K. Précède Niño - Note de musique – Symbole irritant – Erathème
- L. Actrice française célèbre - Télécopies

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1												
2			■		■							
3											■	
4					■	■		■				
5		■	■						■	■		
6											■	
7						■						■
8						■				■		
9			■		■						■	
10							■					
11				■				■	■	■		
12												

L. GAMELIN, Angers

CORRECTION GRILLE N° 1

Trois grilles complétées nous ont été retournées mais elles étaient erronées. Il n'y a donc pas de gagnant cette fois-ci.

QUIZZ

- 1) D'où provient le nom de l'herbicide « agent orange » utilisé comme défoliant pendant la guerre du Vietnam ?
- 2) Pour l'ingestion de quel herbicide le traitement par oxygène est-il à proscrire ?
- 3) Qui était Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim ?
- 4) De quel végétal, à l'origine d'un problème toxicologique ces dernières années, est extrait le principe actif du Tamiflu® ?

Réponses Quizz : 1) De la couleur des bandes peintes sur les barils contenant ce produit ; 2) le paraquat ; 3) Paracelse ; 4) La badiane de Chine.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	A	C	E	T	A	L	D	E	H	Y	D	E
2	N	Y	L	O	N	■	O	D	I	E	U	X
3	T	A	I	T	■	O	U	E	S	T	■	O
4	I	N	T	O	X	I	C	A	T	I	O	N
5	V	U	E	■	I	■	E	■	O	■	B	E
6	E	R	S	E	■	B	A	■	N	I	E	R
7	N	E	■	P	L	O	M	B	E	M	I	E
8	I	■	Y	O	D	L	E	R	■	B	■	R
9	M	A	U	X	■	E	R	U	D	I	T	■
10	E	N	K	Y	S	T	E	■	A	B	R	I
11	U	■	O	■	O	S	■	P	L	E	I	N
12	X	E	N	O	N	■	P	O	I	S	O	N

N. FOUILHÉ SAM LAÏ, Grenoble

N° de fax où renvoyer votre grille : 33 (0)4 76 76 56 70. Solutions dans le n°24 d'Infotox.