

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°24 - JUILLET 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

P. CHANSEAU, L. DE HARO,

F. FLESCHE, R. GARNIER,

N. FOUILHÉ SAM-LAI,

F. PENOUIL,

D. POISOT (coordination).

Sommaire

Édito : nanotechnologie. 1

EAPCCT Prague 3

Épuration digestive..... 7

Notes de lecture 8

Taxol 10

Silibinine 10

Informations, Agenda... 12

Jeux page centrale

Bloc Notes

Assemblée générale STC

23 novembre 2006

à 17 h

à Angers

Édito

Nanoparticules et nanomatériaux : une diffusion rapidement extensive et des effets toxiques méconnus

Deux rapports français^[1,2], parus au début du mois de juillet 2006, examinent les conséquences sanitaires possibles de l'exposition à des nanomatériaux (NM). Ils font suite à plusieurs rapports internationaux^[3-6] et à des revues récemment publiées^[7-19] sur le même thème. Tous ces documents convergent dans leurs conclusions : la fréquence et l'intensité de l'exposition aux nanoparticules (NP) ont rapidement augmenté au cours des dernières décennies et des croissances exponentielles de leur production, de leur distribution et du nombre d'individus significativement exposés sont prévisibles à court terme ; la connaissance des effets sur la santé de ces agents est embryonnaire et justifie un renforcement urgent de la recherche toxicologique les concernant. En fait, c'est un tout nouveau pan de la toxicologie qui apparaît : la nanotoxicologie n'est pas seulement déterminée par les propriétés chimiques

des agents considérés, mais aussi par leurs caractéristiques physiques.

Définitions - Expositions. Les nanoparticules sont des particules de diamètre aérodynamique compris entre 1 et 100 nm. Les êtres vivants y sont depuis toujours exposés (poussières de sol, aérosols marins, fumées d'incendie ou d'éruptions volcaniques...), mais la fréquence et l'intensité des expositions ont rapidement augmenté au cours du 20^{ème} siècle, du fait de sources anthropiques (moteurs, chauffages, industries et plus généralement technologies entraînant la dégradation thermique de matériaux). Ces NP produites involontairement sont généralement désignées sous le nom de particules ultrafines (PUF). Les PUF sont des mélanges complexes, tant du fait de leurs caractéristiques chimiques que de celui de leurs propriétés physiques (taille, forme, solubilité, etc.).

(suite page 2)

Robert GARNIER

Changement de programme

44^e congrès de la

Société de Toxicologie Clinique

à Angers, les 23 et 24 novembre 2006

Thèmes

- les antidotes en cours d'évaluation
- armes chimiques : enjeux actuels
- intoxications graves par médicaments cardiotoxiques

Contact : LrGamelin@chu-angers.fr

Appel à posters et communications (thèmes et hors thèmes)

- date limite d'envoi des résumés : 15 octobre 2006
- recommandations aux auteurs en page 12
- à adresser à Roland DUCLUZEAU (roland.ducluzeau@chu-lyon.fr)

Les nanotechnologies sont apparues au cours des dernières décennies. Elles se définissent comme l'ensemble des techniques utilisant des matériaux à l'échelle du nanomètre. Ces nanomatériaux peuvent être utilisés sous diverses formes (nanopoudres ou poudres ultrafines, fullerènes, nanofeuillets, revêtements de surface, nanofils, nanotubes, tétrapodes, nanosphères, nanocapsules, nanocomposites...). Ces NM, produits volontairement, se caractérisent par leur grande homogénéité chimique et physique.

Les nanotechnologies se développent rapidement. En Grande-Bretagne, le nombre de travailleurs exposés à des NM lors de leur production ou de leur étude était estimé à 2000 en 2004 ; celui des travailleurs mettant en œuvre ces matériaux était d'environ 100 000. On estime qu'en 2010, au niveau mondial, environ deux millions de salariés devraient être directement exposés à ces agents. On ne dispose pas de chiffres pour la France.

La population générale peut être exposée aux NM du fait de l'utilisation de préparations ou de dispositifs dérivés des nanotechnologies ; les principales applications actuelles concernent les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, les médicaments, les emballages alimentaires, les prothèses, les vêtements, les matériaux de construction et d'ameublement. Un inventaire récent a dénombré 212 produits déjà accessibles à la population générale. L'exposition de cette dernière peut également résulter de la dégradation de divers matériels, matériaux et équipements : panneaux solaires, pneumatiques, matériels électroniques, encres, textiles... La fréquence et l'intensité des expositions de la population générale aux NM sont inconnues.

Des propriétés nouvelles à composition chimique constante. La taille des NP leur confère des propriétés physiques et chimiques nouvelles. Lorsque la taille des particules diminue, leur nombre et leur surface par unité de poids augmentent, la proportion d'atomes présents à la surface des particules (et en conséquence, la réactivité des particules et/ou la biodisponibilité de la substance) aussi.

Toxicocinétique. Les NP en suspension dans l'air sont susceptibles de se déposer dans l'ensemble de l'appareil respiratoire : principalement (90 %) dans le nasopharynx pour celles dont le diamètre aérodynamique est de 1 nm ; à parts égales dans les voies aériennes supérieures, l'arbre trachéo-bronchique et les alvéoles pour celles de 5 nm ; principalement (50 %) dans les alvéoles lorsque le diamètre aérodynamique est de 20 nm. Du fait de leur petite taille, leur absorption respiratoire est facilitée ; elle peut se faire par translocation à travers l'épithélium puis l'interstitium vers les vaisseaux sanguins et lymphatiques, mais aussi par passage dans les terminaisons nerveuses, en particulier celles du nerf olfactif au niveau nasal (ce qui est à l'origine d'une diffusion dans le système nerveux central).

Le passage des NP à travers la peau intacte semble très faible. En revanche, les données disponibles ne permettent pas d'évaluation de la perméabilité à ces agents de la peau lésée.

L'absorption digestive des NP est déterminée par leur taille (plus elle est faible, meilleur est le passage) et leur charge électrique (au niveau intestinal, celles qui sont

chargées négativement sont piégées par le mucus).

Toxicité intrinsèque. Plusieurs études expérimentales ont établi qu'à poids égal, les NP sont plus toxiques que les particules de même composition chimique et de tailles supérieures, parce que le nombre de particules administrées, leur biodisponibilité, la surface de contact totale et la réactivité sont augmentés. Hors la composition chimique, les autres déterminants forts de la toxicité intrinsèque des NP sont leur forme, leur solubilité, leur charge électrique et leur capacité à former des agglomérats, qui déterminent leur biodisponibilité et leur biopersistance ; leur éventuelle contamination par des impuretés susceptibles de modifier leur réactivité doit également être prise en compte (en particulier, la pollution par des métaux de transition susceptibles de catalyser la production d'espèces radicalaires).

Toxicité des nanoparticules. Les données publiées concernant la toxicité des NP sont peu nombreuses et la plupart d'entre elles concernent les PUF.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une corrélation positive entre l'exposition aux PUF d'une part, la morbidité et la mortalité dues à des maladies respiratoires et/ou cardiovasculaires d'autre part. Des études chez des volontaires ont observé le dépôt des NP dans tout l'arbre respiratoire et établi qu'il était plus marqué chez les asthmatiques et les individus atteints de bronchopneumopathie obstructive chronique. Elles ont, en outre, montré que l'inhalation de PUF carbonées était responsable d'une inflammation locale et systémique, ainsi que d'effets procoagulants. De nombreuses études expérimentales, dans diverses espèces animales ont confirmé ces effets locaux et systémiques de l'inhalation de PUF. Des études *in vitro*, utilisant divers systèmes cellulaires, ont démontré les effets pro-inflammatoires et inducteurs de stress oxydant des PUF. Dans ces modèles *in vitro* et *in vivo*, à masse égale, la toxicité des PUF est généralement plus élevée que celles des particules de tailles supérieures.

Il n'y a pas d'étude clinique ou épidémiologique publiée des effets de l'exposition aux NM. Les travaux expérimentaux disponibles sont très peu nombreux. Plusieurs études conduites chez le rat et la souris montrent des effets inflammatoires pulmonaires, la formation de granulomes épithélioïdes et une réponse fibrosante tardive, après l'instillation intra-trachéale de nanotubes de carbone. L'administration intrapéritonéale ou intraveineuse d'un fullerène polyalkylsulfuré a induit des atteintes rénales chez le rat. Chez la souris, l'administration orale de nanoparticules de zinc a entraîné la formation d'agrégats obstruant la lumière intestinale.

Perspectives. Dans leur ensemble, les données toxicologiques disponibles mettent en évidence une biodisponibilité augmentée et un effet pro-inflammatoire des NP, ainsi que la possibilité de survenue d'effets locaux et systémiques qui ne sont pas prévisibles, parce qu'ils n'ont pas été rapportés avec des particules de compositions semblables, mais de plus grandes tailles. Leur petit nombre indique qu'à peu près tout reste à découvrir de la tolérance de ces agents et en particulier de celle des NM. Les deux rapports français récemment publiés soulignent tous deux l'urgente nécessité d'encourager

et coordonner les recherches cliniques, épidémiologiques (chez les travailleurs exposés et en population générale) et expérimentales sur la toxicocinétique, la toxicodynamie et la toxicité des NP pour l'homme et pour l'environnement. Ils indiquent, en outre le besoin :

- d'une veille scientifique (bibliographique) ciblée,
- d'un inventaire exhaustif et régulièrement mis à jour des NM (dont la nomenclature devrait être harmonisée),
- d'un recensement des filières de production, d'utilisation, de recyclage et d'élimination des NM,
- de caractérisation des expositions des travailleurs et de la population générale, ce qui implique de développer préalablement des méthodologies de prélèvement, d'identification et de mesurage des NM,
- d'appliquer le principe de précaution, en mettant en place des mesures de protection maximalistes et une surveillance médicale renforcée des professionnels producteurs ou utilisateurs de NM parce qu'ils sont les plus fortement exposés,
- de la requalification des équipements de protection collectifs et individuels utilisés en milieu de travail, mais dont l'efficacité vis à vis de ce type d'agent n'est généralement pas évaluée,
- d'un étiquetage des produits commerciaux indiquant la présence éventuelle de NM,
- d'une information de la population sur l'intérêt des nanotechnologies et l'état des connaissances sur la tolérance des NM.

La nanotoxicologie (toxicologie des nanoparticules) est un axe émergent de la toxicologie déjà incontournable pour tous les toxicologues, quel que soit leur type d'activité. Les documents cités au début de cet éditorial sont susceptibles de fournir une bonne introduction à cette nouvelle discipline.

- 1 Comité de la prévention et de la précaution. Nanotechnologies et nanoparticules. Quels dangers, quels risques ? Ministère de l'écologie et du développement durable, Paris, 2006 : 64 p.
- 2 Les nanomatériaux. Effets sur la santé de l'homme et sur l'environnement. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Paris, 2006 : 248 p.
- 3 Ostigny C, Lapointe G, Trottier M, Ménard L, Cloutier Y, Boutin M, Antoun M, Normand C. Les effets à la santé reliés aux nanoparticules. Institut de recherche en santé et sécurité du travail, Montréal, 2006 : 48 p.
- 4 Aitken RJ, Creely KS, Tran CL. Nanoparticles : An occupational hygiene review. Health and safety executive, Edinburgh, 2004 : 102 p.
- 5 Scientific Committee on emerging and newly identified health risks (SCENIHR). Opinion on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies. European commission. Health and consumer protection directorate-general. Directorate C. Bruxelles, 2005 : 78 p.
- 6 Nanoscience and nanotechnologies. The royal society and the royal academy of engineering. London, 2004 : 113 p.
- 7 Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology : An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Env Health Perspect 2005 ; 113 : 823-839.
- 8 Hoet PH, Bruske-Hofeld I, Salata OV. Nanoparticles. Known and unknown health risks. J Nanobiotechnology 2004 ; 2 : 12
- 9 Witscher O, Fabriès JF. Particules ultra-fines et santé au travail. 1- Caractéristiques et effets potentiels sur la santé. Hygiène et sécurité du travail. 2005 ; 199 : 21-35.
- 10 Lanone S, Boczowski J. Effets des nanomatériaux sur la santé. Environnement risques et santé. 2005 ; 4 : 405-409.
- 11 Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. Science 2006 ; 311 : 622-627.
- 12 Thomas K, Sayre P. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part I: evaluating the human health implications of exposure to nanoscale materials. Toxicol Sci 2005 ; 87 : 316-321.
- 13 Holsapple MP, Farland WH, Landry TD, Monteiro-Riviere NA, Carter JM, Walker NJ, Thomas KV. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part II: toxicological and safety evaluation of nanomaterials, current challenges and data needs. Toxicol Sci 2005 ; 88 : 12-17.
- 14 Balshaw DM, Philbert M, Suk WA. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part III: nanoscale technologies for

assessing risk and improving public health. Toxicol Sci 2005 ; 88 : 298-306.

- 15 Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, James JT, Lam CW, Warheit DB, Santamaria AB. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part IV: risk assessment of nanoparticles. Toxicol Sci 2006 ; 89 : 42-50.
- 16 Borm P, Klaessig FC, Landry TD, Moudgil B, Pauluhn J, Thomas K, Trottier R, Wood S. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part V: role of dissolution in biological fate and effects of nanoscale particles. Toxicol Sci 2006 ; 90 : 23-32.
- 17 Powers KW, Brown SC, Krishna VB, Wasdo SC, Moudgil BM, Roberts SM. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part VI: characterization of nanoscale particles for toxicological evaluation. Toxicol Sci 2006 ; 90 : 296-303.
- 18 Thomas T, Thomas K, Sadrieh N, Savage N, Adair P, Bronaugh R. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part VII: evaluating consumer exposure to nanoscale materials. Toxicol Sci 2006 ; 91 : 14-19.
- 19 Thomas K, Aguar P, Kawasaki H, Morris J, Nakanishi J, Savage N. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part VIII: international efforts to develop risk-based safety evaluations for nanomaterials. Toxicol Sci 2006 ; 92 : 23-32.

ROBERT GARNIER, Paris

XXIV^e CONGRÈS EAPCCT, PRAGUE, 19-22 avril 2006

• Envenimations

Au cours du Congrès de l'EAPCCT à Prague, le thème des envenimations a été repris par plusieurs intervenants, avec entre autres le sujet des « Nouveaux Animaux de Compagnie ». En effet, en plus de la présentation générale sur ces NAC effectuée par le CAP de Marseille, il faut noter la présence de 3 posters dénonçant l'incroyable développement de cette mode : un travail du CAP de New York rapportant une série de 43 piqûres de rascasses volantes (genre *Pterois*) dans la mégapole américaine et dont la conclusion est que l'immersion dans un bain d'eau chaude ne suffit pas pour faire disparaître les algues très intenses induites par le venin de ces poissons tropicaux ; un travail du CAP de Madrid expliquant que la mode des NAC est bien installée en Espagne avec des cas de morsure de serpents et arachnidés exotiques de plus en plus nombreux principalement dans les grandes villes de la péninsule ibérique ; et enfin un cas rapporté de piqûre de poisson-chat asiatique du genre *Heteropneustes* en Pologne où le phénomène est tout nouveau (bien venu dans l'Union Européenne !).

Il faut aussi souligner l'intéressante présentation du CAP de Pavie décrivant 6 observations d'envenimation par vipères européennes avec symptomatologie neurologique. Ce travail permet de supposer l'existence d'au moins 2 populations de vipères neurotoxiques en Italie comparables aux 2 populations connues en France (Lozère et arrière pays niçois).

Enfin, le spécialiste Sud-Africain des envenimations, le Pr. MÜLLER, est venu présenter un passionnant travail décrivant les fines différences cliniques qui permettent de distinguer deux envenimations neurotoxiques fréquentes et sévères en Afrique australe : le latrodectisme par *Latrodectus indistinctus* d'une part (96 observations) et le scorpionisme par genres *Parabuthus* et *Hottentotta* d'autre part (99 observations). Le but de cette étude est de pouvoir indiquer l'antivenin adéquat lorsque l'arthropode responsable n'a pas été vu, et ce en se basant sur les quelques différences sémiologiques permettant de différencier les deux types d'envenimation.

LUC DE HARO, Marseille

• **Ingestion de 6,3 grammes de clopidrogel (Plavix®)** (Pedersen LM, Joensen H, Harreschou HE, Skanning PG ; Copenhagen)

Une femme de 56 ans, schizophrène, ingère dans un but suicidaire 84 cp de clopidrogel à 75 mg soit 6 300 mg 12 heures avant la prise en charge. Son traitement habituel comprend : diclofénac, misoprostol, venlafaxine, furosémide, potassium, rispéridone, zolpidem, topiramate, budésonide, estradiol, noréthistérone et vitamines. Elle présente des nausées, des régurgitations et des diarrhées. Tous les paramètres vitaux sont normaux. Elle est hospitalisée pour surveillance d'une éventuelle hémorragie.

Sur le plan biologique, on notait une acidose métabolique compensée, et des réticulocytes à 741 billions/L. Il n'y a pas eu d'épisodes hémorragiques pendant les 48 h de surveillance hospitalière. Les troubles intestinaux ont disparu au bout de 48 h et la patiente a regagné son domicile.

En conclusion, le clopidrogel n'a pas entraîné de complication pour des doses 20 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale. Il semblerait qu'au niveau du processus d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, le clopidrogel n'entraîne que des effets secondaires hémorragiques rares.

• **La cocaïne n'en était pas : une soumission chimique originale** (Dumestre-Toulet V, Villain M, Kintz P ; Bordeaux, Illkirch)

Un cas de soumission chimique original est présenté, dont la mise en évidence a été rendue difficile en raison de la plainte tardive des victimes.

Deux adolescents de 15 et 16 ans acceptent de suivre à son domicile un individu qui leur propose une ligne de cocaïne. Ils sniffent effectivement une poudre blanche à l'aide d'un billet de 1 dollar et absorbent alcool et jus de fruits. Ils s'endorment rapidement et se réveillent le lendemain, nus, dans le lit de l'individu, sans souvenirs de la nuit écoulée. Une plainte sera déposée 5 jours après par les familles. Une expertise toxicologique avec analyse de sang, urines, cheveux et billet de banque est requise.

Le 7-aminoclonazépam a été identifié dans le sang des 2 sujets à une concentration respectivement de 7 et 10 ng/mL, dans les urines à une concentration de 58 et 233 ng/mL. Un usage récent et chronique de cannabis est objectivé chez les deux sujets. Les analyses réalisées dans les cheveux mettent en évidence le 7-aminoclonazépam à une concentration respectivement de 141 et 336 pg/mg dans un segment 0-2 cm. Le clonazépam est également identifié sur le billet de un dollar.

La caractérisation d'une exposition à une prise unique de Rivotril® peut-être réalisée aujourd'hui à partir d'une analyse de cheveux par technique LC-MS/MS. Plusieurs cas de soumission chimique avec du clonazépam ont été décrits dans la littérature avec des concentrations mesurées dans les cheveux (2 à 371 pg/mg) variant selon la quantité absorbée, la voie d'administration et le caractère chronique de l'exposition.

• **Exposition à la brimonidine (Alphagan®) aux USA de 1997 à 2004** (Woolf AD, Lai M ; Boston)

La brimonidine est un agoniste sélectif alpha-2 adrénergique d'action centrale. Il est utilisé dans le glaucome et en post-chirurgie oculaire. La pharmacologie et l'activité de la brimonidine sont souvent comparées à celle de la clonidine.

Quelques cas d'intoxications sévères en pédiatrie ont été rapportés. Aussi, une large étude rétrospective a été mise en place. Elle porte sur les données enregistrées par le système de surveillance de l'association des centres antipoison américains de 1997 à 2004 pour les catégories d'accident « intoxication involontaire » et « erreur thérapeutique ».

287 cas ont été recensés. Dans 52% des cas, il s'agit d'intoxications chez des enfants de moins de cinq ans dont 87% d'ingestion et dans 41% des cas de patients de plus de 50 ans dont 65% avec des effets indésirables.

Les effets toxiques rapportés ont été les suivants : bradycardie (9 cas), hypotension (9 cas), vertiges (7 cas), somnolence (60 cas). Aucun décès n'a été rapporté.

59% (168) des cas ont été traités au domicile ; 26% (75) ont été hospitalisés ; 9,4% (27) ont été admis en soins intensifs ; 7,6% (22) ont reçu du charbon activé ; 5,6% (16) ont reçu de la naloxone ; un a reçu de l'atropine.

• **Intoxication massive au lithium associée à une alopécie télogène diffuse** (Saussereau E, Lacroix C, Bravard P, Nouveau J, Gouille JP ; Le Havre)

Une femme de 38 ans ingère au maximum 120 comprimés de Téralithe LP® 400 mg. Cette patiente, suivie pour des troubles bipolaires de l'humeur, avait arrêté son traitement au lithium un mois avant cette intoxication massive. Cliniquement, la malade a présenté des troubles de la vigilance, une défaillance hémodynamique sans réponse initiale au remplissage vasculaire et aux amines vasopressives. Au 15^{ème} jour de la prise médicamenteuse, à l'extubation, une zone d'alopécie occipitale au niveau de la zone d'appui sur l'oreiller a été observée. Cette atteinte diffuse du cuir chevelu avait un aspect peladique avec peau blanche sans follicules pileux visibles.

48 heures après l'ingestion, les concentrations plasmatiques et intra-érythrocytaires du lithium étaient respectivement de 14,90 et 12,10 mmol/L, soit un rapport érythro-plasmatique de 0,87. L'épuration du lithium a été effectuée par hémodiafiltration veino-veineuse continue pendant 3 jours. L'obtention de concentrations plasmatiques et globulaires inférieures ou égales à 0,05 mmol/L a nécessité 8 jours. Dans les cheveux, les teneurs en lithium étaient respectivement au niveau des racines et des pointes, de 1,83 et 2,17 ng/mg.

En conclusion, la malade précédemment traitée avec du Téralithe LP® 400 mg, a survécu à cette intoxication massive. Il s'agit des concentrations les plus élevées jamais rapportées chez un sujet vivant. En effet, des concentrations plasmatiques supérieures à 4 mmol/L sont considérées comme

pouvant avoir une conséquence létale chez un sujet traité ou ayant arrêté son traitement au lithium peu de temps avant l'intoxication. L'atteinte tégumène diffuse du cuir chevelu observée chez la patiente est probablement la conséquence directe de la toxicité du lithium sur les follicules pileux, pouvant expliquer les faibles concentrations de lithium mises en évidence dans les cheveux prélevés.

• Intoxication aux graines de pavot chez un nourrisson (*Bergmann I, Röther M, Werner KP, Roemhild W, Michalak H, Hentschel H ; Erfurt, Aschersleben, Magdeburg, Berlin*)

Un bébé de 6 semaines pesant 5 kg ingère au biberon 75 mL d'une préparation contenant 500 mL de lait dans lequel ont bouilli 200 g de graines de pavot et du miel, « recette » trouvée par la mère dans un livre et préconisée pour la sédation du nourrisson. La dose maximale de morphine ingérée est de 6 mg/Kg poids. L'enfant est admise à l'hôpital 3 heures après l'ingestion avec les signes cliniques suivants : dépression du SNC avec pauses respiratoires, myosis, tachycardie et marbrures cutanées. La saturation en O₂ initiale est de 89% et plus tard 69%. Les dosages urinaires montraient :

	morphine	codéine
- J1	18 µg/L	317 µg/L
- J2	627 µg/L	< 5 µg/L

Le dosage de la morphine à J2 dans le sérum est de 4,3 µg/L. Le traitement a consisté à : intubation, ventilation, administration de naloxone à dose répétée pendant 10 h (0,2 mg/Kg). L'enfant est réveillée à la 15^e h ; elle ne présente pas de séquelle hypoxique.

• Intoxication par *Scopolia carniolica* (*Grenc D, Brvar M, Sarc L ; Ljubljana*)

Deux femmes croient consommer des épinards (*Tetragonia*). 45 minutes plus tard, les premiers symptômes apparaissent : bouche sèche, vertiges, et rétention d'urine pour l'une d'elles. On leur administre du charbon activé.

Trois heures après le repas, elles présentent délire, agitation, tachycardie, mydriase et bouche sèche. Un échantillon de la plante montre qu'il s'agit de *Scopolia carniolica* (solanacée).

En présence des signes anticholinergiques et d'une diminution de la motilité gastrique, il est pratiqué un lavage gastrique. Le traitement initial par diazépam est un échec et l'agitation, le délire et les hallucinations persistent. On administre alors 2 mg de physostigmine IV. Les signes régressent en quelques minutes.

L'intoxication par *Scopolia carniolica* est rare. Elle est due à la présence d'alcaloïdes (hyoscyamine, atropine et scopolamine) responsables d'un syndrome clinique anticholinergique.

• L'ail était du dichlorvos (*Abe E, Duverneuil C, Mathieu B, Lorin de la Grandmaison G, Alvarez JC ; Garches*)

Un homme âgé de 54 ans est retrouvé décédé sur un terrain de football. Un flacon originaire du Maroc, contenant 100 mL d'un liquide jaunâtre et portant les mentions « Denkavepon M50 » est découvert à proximité du corps.

Une autopsie est pratiquée, ne montrant aucune lésion de violence et montrant une congestion viscérale diffuse. Le contenu gastrique présente une forte odeur d'ail. Une analyse toxicologique est demandée. L'alcoolémie est négative. Seul est retrouvé au screening CPG/SM du dichlorvos (DDVP). Le DDVP est rapidement métabolisé au niveau hépatique, avec élimination des métabolites au niveau rénal ; sa demi-vie est courte chez l'homme (13,5 min). La technique développée a permis de mettre en évidence une concentration plus importante de DDVP dans le sang cardiaque (4,4 µg/mL) que dans le sang périphérique (1,3 µg/mL), différence probablement due à un relargage post-mortem depuis le myocarde. La forte concentration retrouvée dans le cœur semble en faveur de cette hypothèse (1400 µg/g). La plus faible concentration dans le poumon (2,1 µg/g) semble exclure une diffusion post-mortem depuis le contenu gastrique. La diffusion dans le rein est faible (1,0 µg/g). Le DDVP dans le foie est indétectable, probablement à cause de la présence des estérases hépatiques qui hydrolysent rapidement le DDVP. La concentration urinaire est de 1,3 µg/mL. La concentration de DDVP dans le liquide gastrique, qui dégage une forte odeur aromatique d'ail, est de 253 mg/mL.

La bouteille de « Denkavepon M50 » contient du DDVP à la concentration de 550 mg/mL. Il manque 150 mL dans la bouteille, correspondant à une dose présumée ingérée de 82 g, soit environ 1 g/Kg.

Il s'agit du premier cas français d'intoxication mortelle au DDVP, pour lequel la distribution tissulaire est présentée, montrant un fort tropisme cardiaque de cette molécule et confirmant sa forte toxicité.

• Scopolamine : bonne nuit les petits ! (*Pujol M-L, Villain M, Vallet E, Cirimele V, Kintz P ; Illkirch*).

Le FEMINAX® est une spécialité contenant paracétamol, caféine, codéine et scopolamine, préconisée chez la femme pour les syndromes douloureux menstruels. La scopolamine est un antagoniste muscarinique à action centrale ayant une action sédative, tranquillisante mais aussi un effet anesthésiant. A forte dose, le syndrome anticholinergique est majeur avec un tableau de délire atropinique marqué par des hallucinations.

Les auteurs présentent ici un cas de soumission chez trois enfants. Une mèche de cheveux a été prélevée sur chaque enfant. L'analyse segmentaire de cheveux confirme l'exposition chronique des enfants à la scopolamine. Les résultats sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1. Analyse segmentaire des cheveux de 3 enfants : dosage de la scopolamine.

	Longueur du segment (cm)	Masse du segment (mg)	Concentration en scopolamine (pg/mg)
Sujet 1	0-2	25	0,7
	2-4	19	0,4
	4-6	18	< 0,2
Sujet 2	0-2	31	0,6
	2-4	39	0,3
	4-6	38	< 0,2
Sujet 3	0-2,5	32	0,3
	2,5-5	28	1,1

Parallèlement de la codéine a aussi été mise en évidence à des concentrations de 89 pg/mg à 544 pg/mg.

L'administration de FEMINAX® à ces enfants a bien été confirmée grâce à l'analyse segmentaire des cheveux. La présence de scopolamine associée à la codéine (qui a aussi une action sédatrice) dans ce médicament devait bien calmer et tranquilliser ces enfants.

• **Suicide et méfloquine : deux observations** (*Tracqui A, Rouge-Maillart C, Le Bouil A, Szwarc E, Ludes B ; Strasbourg, Angers*)

La méfloquine (Lariam®) se caractérise par un taux particulièrement élevé d'effets secondaires psychiatriques incluant troubles dépressifs, attaques de panique, bouffées délirantes et hallucinations. Deux observations de suicide chez des sujets traités par méfloquine (MEF) sont présentées, posant le problème de la responsabilité du médicament (ou du prescripteur ?) dans la survenue du décès.

Cas 1. Un homme de 47 ans, ayant des antécédents dépressifs, est retrouvé pendu à son domicile. Il revient d'un voyage à l'étranger. L'analyse de sang cardiaque prélevé lors de la levée de corps montre : MEF 322 ng/mL, mirtazapine (Norset®) 63 ng/mL.

La présence de MEF à un taux légèrement infra thérapeutique suggère une prise récente. La présence associée de mirtazapine confirme l'existence d'un syndrome dépressif. Chez ce sujet, il est difficile d'affirmer un rôle causal de la MEF dans la survenue du suicide ; néanmoins un rôle contributif peut être évoqué. Il est à noter que la MEF est contre-indiquée en cas d'antécédents dépressifs.

Cas 2. Un homme de 27 ans, sans antécédents, est retrouvé mort à son domicile. Il revient d'un voyage en Afrique. Il présentait de multiples plaies par arme blanche dont une avec perforation de la boîte crânienne (la lame brisée du couteau est encore plantée dans le lobe temporal droit du cerveau) ; l'hypothèse criminelle est exclue par l'enquête.

L'analyse du sang cardiaque et du contenu gastrique prélevés à l'autopsie montre dans le sang cardiaque MEF 8 µg/mL et chloroquine 6 µg/mL ; dans le contenu gastrique MEF 6 µg/mL, et chloroquine 3,5 µg/mL. Le screening est par ailleurs négatif.

Les taux élevés de MEF et de chloroquine sont difficiles à interpréter en l'absence de sang périphérique, compte tenu de l'ampleur des phénomènes de redistribution post-mortem pour ces composés.

Le mode opératoire très exceptionnel ainsi que l'absence complète d'antécédents psychiatriques suggèrent un rôle direct de la MEF dans le passage à l'acte ; un rôle contributif de la chloroquine ne peut être écarté.

FRANÇOISE PENOUIL, Bordeaux

• **Les intoxications par antidépresseurs en Suède de 1995 à 2004** (*Palmborg M, Sjöberg G, Persson H ; Stockholm*)

Une étude du centre antipoison de Stockholm montre une augmentation régulière du nombre des antidépresseurs prescrits de type inhibiteur de la sérotonine et autres. Si les tricycliques ne

représentent plus que 7% du total, le nombre de leurs prescriptions en valeur absolue ne diminue pas et tous les cas d'intoxications « sévères » sont dans cette catégorie.

Sur l'année 2000, 25% des symptômes sévères (PSS3) avec arythmies, coma et avec un décès sont dus à des tricycliques contre 3% de symptômes sévères, principalement des convulsions, des troubles mineurs de l'ECG sans arythmie sévère, avec les ISRS. Les autres antidépresseurs (mirtazapine, miansérine, venlafaxine, etc...) n'ont pas donné de cas graves.

En conclusion, les tricycliques continuent à être prescrits et à donner la majorité des troubles graves observés, avec une mortalité persistante, surtout par mort subite.

• **Les intoxications par antidépresseurs tricycliques au Pays de Galles de 1999 à 2003** (*Wood KL, Thompson JP ; Cardiff*)

De 1999 à 2003, le centre antipoison de Cardiff (un des six centres antipoison britanniques) a reçu 168 640 appels téléphoniques. Les antidépresseurs tricycliques représentent 1,5% d'entre eux. Leur nombre diminue au fil des années (740 en 1999, 626 en 2000, 492 en 2001, 435 en 2002 et 338 en 2003), et le nombre d'admissions dans les services d'urgence diminue aussi.

Par contre, le nombre de décès par intoxication aux tricycliques ne diminue pas et reste aux environs de 20 décès par an en 2003, comme en 1999.

La conclusion des auteurs est que les tricycliques continuent à être prescrits et que la mortalité est surtout précoce et, dans la majorité des cas, extrahospitalière.

DANIEL POISOT, Bordeaux

• **Status epilepticus following pediatric ingestion of Thuja essential oil** (*Friesen MS, Philips B ; Vancouver*)

Une enfant de 2 ans ingère plus de 15 mL d'huile essentielle de *Thuja*. Vingt minutes après l'ingestion apparaissent deux convulsions d'une durée de cinq minutes chacune. A l'arrivée des secours (trente minutes après l'ingestion) une tentative d'intubation orotrachéale échoue (trismus, convulsions persistantes). L'enfant est admise vingt minutes plus tard dans un service d'urgences en état de mal épileptique, avec détresse respiratoire et coma.

Un traitement par lorazépam et phénytoïne est institué. L'enfant s'améliore en quarante minutes avec l'obtention d'une réponse à la stimulation douloureuse, la régression des convulsions et la normalisation des gaz du sang artériel.

Trois heures après l'ingestion, l'enfant est consciente et reconnaît sa mère. La sortie de l'hôpital intervient à la quinzième heure sans séquelle apparente.

Ce cas présenté par nos collègues canadiens montre l'importance de la médicalisation précoce d'une telle intoxication du fait de la rapidité d'apparition des convulsions.

• **Intentional poisoning in adolescents (1998-2004)** (*Spears RA, Thomson JP ; Cardiff*)

Le but de cette étude est d'analyser la tendance suicidaire par intoxication chez les adolescents sur

une période de sept ans en utilisant la base de données UKPID du centre antipoison de Cardiff. La proportion d'appels relatifs à une intoxication volontaire chez des adolescents entre 10 et 15 ans est passée de 1,6 à 2,9 % durant la période étudiée. 25 % des appels concernaient les garçons dans les premières années du recueil, et seulement 15% en 2004.

Peu d'appels concernaient les enfants âgés de dix ans. Le nombre d'appel augmente de façon significative à partir de l'âge de douze ans.

• **Digoxin effects after snails (*Helix pomatia*) ingestion: a case report** (*Eleftheriou J, Bacis G, Farina ML, Mori D, Gechtman C, Zoppi F ; Bergamo, Treviglio, Milano*)

Une femme âgée de 43 ans et un homme âgé de 66 ans présentent des symptômes digestifs et cardiaques après ingestion d'escargots trouvés dans leur jardin près de la plante *Nerium oleander*. A leur admission, 12 heures après l'ingestion, ils présentent des nausées, des vomissements et une diarrhée ainsi que chez l'homme des anomalies ECG (bradycardie à 36/min). La digoxinémie est mesurée respectivement à 0,89 ng/mL et 0,78 ng/mL. La kaliémie est normale dans les deux cas. Sans traitement, les symptômes disparaissent à J2 avec décroissance de la digoxinémie. Les patients quittent l'hôpital le troisième jour.

Il s'agit du premier cas rapporté d'intoxication à l'oléandrine (glucoside cardiotonique) après ingestion d'escargots ayant probablement concentré de l'oléandrine après ingestion de feuilles de *Nerium oleander*.

• **Death after accidental ingestion of a calcium chloride solution from a humidity absorber: a case report** (*Demarque R, Mostin M, Vanhove M, Banyihishako L ; Bruxelles, Braine l'Alleud, Gilly*)

Un patient de 74 ans ingère un verre de saumure conservée dans une bouteille d'eau minérale. Trente minutes plus tard, il présente des douleurs abdominales, des vomissements et une diarrhée rapidement associés à une dyspnée majeure.

Le tableau clinique s'aggrave avec apparition d'un œdème aigu pulmonaire avec une PA à 70/30 mmHg et une tachycardie à 140/min. La calcémie est mesurée à 6,77 mmol/L. Le patient décède d'un arrêt cardiaque à la quatrième heure après l'ingestion.

Cette saumure était issue d'un absorbeur d'humidité à usage domestique constitué de pastilles de cristaux de chlorure de calcium. La littérature fait état de deux cas d'hypercalcémie après ingestion de saumure d'un absorbeur d'humidité. Une étude rétrospective réalisée par le CAP d'Angers (Harry P, Boels D, Gamelin L) de 1999 à 2004 retrouve de fréquentes atteintes digestives (1 cas/66 de nécrose gastrique) et 6 cas d'hypercalcémie sur 17 patients hospitalisés (la plus élevée étant de 3,75 mmol/L) ; un sujet âgé est décédé après un contact cutané prolongé avec nécrose fessière et hypercalcémie à 3,57 mmol/L.

Les intoxications aiguës par sels de calcium imposent

une surveillance hospitalière avec dosage systématique de la calcémie. La notice des fabricants ne doit plus conseiller de garder la saumure dans le but d'un usage ultérieur (désherbant) du fait des risques d'ingestion accidentelle liés aux conditions de stockage.

PIERRE CHANSEAU, Bordeaux

L'ÉPURATION DIGESTIVE AUX URGENCES ENQUÊTE SUR LES PRATIQUES EN AQUITAINE

Ce résumé d'une thèse de médecine (F. Nativel, Bordeaux 2005) permet d'apprécier l'impact des recommandations existantes (Recommandations de la Xème Conférence de Consensus en réanimation de la Société de Réanimation de Langue Française, et « Position Statements » (American Association of Clinical Toxicology et European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists).

La prise en charge des intoxications aiguës par voie orale, qu'elles soient accidentelles ou volontaires, représente une part importante de l'activité des services d'urgences. A ce jour, trois procédures de décontamination gastro-intestinale sont encore fréquemment pratiquées : le lavage gastrique, l'utilisation de sirop d'ipéca et de charbon activé.

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux des pratiques en dehors du CHU, à travers l'expérience des SAU d'Aquitaine (Agen, Bayonne, Libourne, Mont de Marsan, Pau, Périgueux) et de le comparer aux données récentes de la littérature.

Soixante questionnaires respectant l'anonymat ont été adressés aux médecins de ces services ; 52 réponses ont été obtenues. L'analyse des principaux résultats est regroupée en 3 points :

- Qui utilise quoi ?
- Dans quel délai ?
- De quelle manière ?

Qui utilise quoi ?

- Le charbon activé est utilisé par l'ensemble des médecins interrogés.
- Le lavage gastrique est incontestablement, des deux méthodes de vidange gastrique, la plus pratiquée avec 100% de réponse positive contre 34,6% pour le sirop d'ipéca. Cela ne signifie pas que 100% des intoxiqués ont un lavage, mais que tous les praticiens le pratiquent, au moins de temps en temps.
- Pour le sirop d'ipéca, on souligne la grande disparité des réponses quant à la proportion d'utilisateur qui va de 0 à 87,5% selon les services.

Chez l'enfant, l'enquête révèle que c'est la séquence « lavage gastrique puis charbon activé » qui est désignée par 50% des répondants comme étant la méthode de décontamination gastro-intestinale de première intention.

Il n'y a cependant pas de preuve de la supériorité de cette association par rapport à l'administration de charbon activé seul.

Dans quel délai ?

- Concernant le lavage gastrique, 17,3% des médecins de l'étude estiment qu'il doit être réalisé dans la première heure : cette attitude conforme aux données de la littérature est minoritaire. 55,7% disent l'instituer jusqu'à la deuxième heure incluse et 27% au-delà de 2 heures suivant l'ingestion toxique.

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une réalisation dans l'heure qui suit l'intoxication ; au-delà d'une heure son intérêt est très discuté.

- Le sirop d'ipéca lorsqu'il est utilisé l'est au cours de la première heure suivant l'ingestion toxique, comme cela est recommandé (95,5% dont 40,4% dans la première demi-heure et 50,5% dans la première heure).

On recommande actuellement l'administration du sirop d'ipéca dans la première demi-heure suivant l'intoxication, les vomissements n'intervenant qu'au bout de 14 à 30 minutes.

- pour le charbon activé, on remarque que c'est la méthode d'épuration digestive qui reste la plus utilisée tardivement, avec 75,6% des médecins qui répondent la pratiquer au-delà d'une heure de l'intoxication.

Les études expérimentales montrent un maximum d'efficacité dans la première demi-heure.

Afin de réduire encore les délais, certains des médecins de l'enquête (19,3%) déclarent réaliser la décontamination gastro-intestinale en pré hospitalier. C'est le lavage gastrique qui est alors prioritairement réalisé ; vient en deuxième place le charbon activé puis le sirop d'ipéca.

En terme d'efficacité, les études expérimentales n'ont pas apporté la preuve de la supériorité du lavage gastrique sur le sirop d'ipéca.

De quelle manière ?

Cette partie met en exergue les attitudes qui tendent à s'éloigner des recommandations.

- Pour le sirop d'ipéca, 70% des utilisateurs déclarent ne pas répéter la dose lorsque les vomissements ne surviennent pas au bout de 20 minutes. *Il est actuellement recommandé de le faire.*

- Pour le charbon activé, 69,3% des utilisateurs répètent son administration pour les intoxications jugées graves. *Sa répétition n'a d'intérêt en matière de morbidité et de mortalité que pour les 5 toxiques suivants, qui subissent un cycle entéro-hépatique : carbamazépine, dapsonne, phénobarbital, quinine, théophylline.*

- Pour le lavage gastrique :

. 96,5% des utilisateurs administrent du charbon activé à la fin du lavage. *La supériorité de cette association par rapport au charbon activé seul n'est pas démontrée.*

. 34,6% le réalisent avec moins de 10 litres de liquide. *Il est recommandé de le réaliser jusqu'à retour d'un liquide clair mais jamais inférieur à 10 litres chez l'adulte, avec 200 à 300 mL par cycle.*

- 40,3% utilisent une sonde naso-gastrique. *Les recommandations actuelles sont en faveur de l'utilisation du tube de Faucher (plus grand diamètre).*

Conclusion

La prise en charge thérapeutique des intoxications aiguës par ingestion ne passe pas forcément par une

décontamination gastro-intestinale. Ses indications sont limitées et tiennent compte d'une donnée fondamentale qui est le temps.

Le sirop d'ipéca pourrait être abandonné dans la plupart des cas. Le lavage gastrique n'admet plus aujourd'hui que de rares indications et le charbon activé passe désormais pour la méthode de décontamination gastro-intestinale à privilégier même si aucune étude n'a réellement apporté la preuve de son efficacité clinique.

L'enquête a montré des discordances entre les recommandations et les pratiques, dans les indications, les délais et les modalités d'utilisation. Ceci souligne le manque de diffusion des consensus.

L'épuration digestive ne modifie pas la gravité immédiate de l'intoxication. Tout au plus peut-on espérer dans quelques cas une diminution de la gravité potentielle. Elle ne tient plus désormais qu'une place modeste dans la prise en charge d'un nombre limité d'intoxications mais dans ces cas, son apport peut être déterminant.

FRÉDÉRIC NATIVEL, PIERRE CHANSEAU, Bordeaux

NOTES DE LECTURE

• Plusieurs études récentes ont suggéré qu'il pouvait exister un lien causal entre l'exposition à l'**arsenic** et le risque de diabète. Navas-Acien *et al.* (*Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 641-648) viennent de ré-analyser les données disponibles. Il s'agit de 19 études *in vitro*, 10 études expérimentales *in vivo* et 19 études épidémiologiques. Cinq études *in vitro* ont montré que l'arsenic interfère avec la transcription du gène codant pour l'insuline. D'autres études *in vitro* ont étudié les effets de l'arsenic sur la pénétration cellulaire du glucose, mais toujours à fortes concentrations d'arsénites ou d'arsénates ; elles sont en conséquence d'un intérêt limité. Les études expérimentales *in vivo* des effets de l'arsenic sur le métabolisme du glucose ont produit des résultats contradictoires. Six études épidémiologiques ont été conduites à Taïwan ou au Bangladesh dans des régions où la teneur en arsenic de l'eau est très élevée, 9 chez des travailleurs exposés à l'arsenic et 4 dans des populations dont l'exposition à l'arsenic était faible à modérée. Dans les études de populations fortement exposées du fait de l'eau de boisson, le risque relatif de diabète de type 2 est globalement de 2,52 (IC 95% : 1,69-3,75), mais divers problèmes méthodologiques gênent l'interprétation de cette association. Les autres études épidémiologiques ont des résultats contradictoires. Au total, les données disponibles ne permettent ni d'affirmer ni de rejeter l'existence d'un lien causal entre exposition à l'arsenic et diabète.

• L'étude d'une cohorte de 29 507 enfants nés entre 1985 et 2000 et dont la mère n'était pas diabétique a montré que ceux qui avaient été exposés à un **inhibiteur de l'enzyme de conversion** pendant le premier trimestre de la grossesse avaient un risque significativement élevé de malformation majeure (RR : 2,71 ; IC 95% : 1,72-4,27), en particulier, de malformations du cœur ou des vaisseaux (RR : 3,72 ; IC 95% : 1,89-7,30) et du système nerveux central (RR : 4,39 ; IC 95% : 1,37-14,02). L'exposition à

d'autres hypertenseurs pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse n'augmentait pas le risque de malformation (Cooper WO et al. *N Engl J Med* 2006 ; 35 : 2443-2451).

- Au cours des années passées, on a beaucoup glosé sur les effets sur la santé des utilisateurs de **munitions avec des projectiles de plomb ou d'uranium appauvri**, sur les effets sur l'environnement, et même, indépendamment des effets mécaniques recherchés (!), sur la santé des blessés. Les producteurs d'armements ont, en conséquence, développé des recherches pour identifier des produits de remplacement. Les alliages de tungstène (avec divers autres métaux, en particulier, le cobalt et le nickel) intéressaient particulièrement les militaires, en raison de leurs propriétés mécaniques. Une récente étude expérimentale indique que celles-ci ne sont pas leur seul inconvénient pour les cibles humaines ou animales. L'implantation intramusculaire de fragments de ces alliages chez des rats mâles (F344) a induit des rhabdomyosarcomes localement, qui ont rapidement métastasé au poumon. Par ailleurs, les animaux traités avaient une polyglobulie. Les mécanismes de ces effets locaux et hématologiques ne sont pas identifiés (Kalinich JF et al. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 729-734). L'alliage contenait 91,1% de tungstène, 6% de nickel et 2,9% de cobalt. L'implantation intramusculaire de nickel induit aussi des tumeurs *in situ* ; la polyglobulie est un des signes de l'intoxication systémique par le cobalt ; cependant, les auteurs étaient d'avis que les quantités de ces deux métaux présents dans les corps étrangers implantés étaient insuffisantes pour suffire à expliquer les effets observés.

- Les intoxications par le **tellure** sont rares. Un article récent de la revue *Pediatrics* (Yarema MC, Curry SC. *Pediatrics* 2005 ; 116 : e319-e321) prétendait en rapporter deux cas. Deux enfants de 20 et 21 mois ont ingéré une quantité inconnue d'une solution oxydante pour les métaux, à base de dioxyde de tellure. Tous deux ont eu des brûlures chimiques de la bouche et du tractus digestif supérieur, une coloration noirâtre de la langue et une odeur alliagée persistante de l'haleine. L'odeur de l'haleine et la coloration des muqueuses étaient certainement dues au tellure dont ce sont des effets classiques. Pour ce qui est des brûlures chimiques du tractus digestif, c'est moins sûr, car l'examen des compositions des préparations montre que toutes deux contenaient de l'acide chlorhydrique (60 et 32%) et seulement 1,7% de dioxyde de tellurium et 5,86% de tellurium, respectivement.

- Plusieurs études épidémiologiques récentes ont montré que l'exposition postnatale au **plomb** avait des effets neurotoxiques centraux sans seuil chez l'enfant et que l'augmentation de 100 µg/L de la plombémie s'accompagnait d'une chute de 1 à 5 points du quotient intellectuel, cet effet semblant plus marqué lorsque la plombémie était inférieure à 100 µg/L. Une étude mexicaine vient de montrer des effets semblables de l'exposition prénatale au plomb. Une cohorte de 175 enfants a été suivie de la période prénatale jusqu'à 6 à 10 ans. La moyenne géométrique des plombémies des mères pendant leur grossesse était de 80 µg/L (10 à 330 µg/L), celle des plombémies mesurées entre 1 et 5 ans chez les

enfants étaient de 98 µg/L (28-364 µg/L) et celle des plombémies entre 6 et 10 ans et de 62 µg/L (22-186 µg/L). Il existait une corrélation négative entre le QI mesuré entre 6 et 10 ans et le logarithme de la plombémie de la mère pendant sa grossesse, après ajustement sur les autres plombémies. Cette corrélation étant sans seuil et sa forme log-linéaire indique un plus fort effet intrinsèque des faibles doses (Schaas L et al. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114: 791-797).

- Une bonne synthèse des effets du **plomb** sur la reproduction a été publiée il y a quelques mois par DC BELLINGER (*Birth Defects Res* 2005 ; 73 (part A) : 409-420). Elle confirme l'altération de la qualité du sperme (oligospermie, asthénospermie, tératospermie) et la diminution de fertilité masculine (diminution du nombre de naissance et allongement du délai à concevoir) quand la plombémie dépasse 400 µg/L ; certaines études indiquent même un excès de risque pour des mesures d'exposition correspondant à des plombémies comprises entre 260 et 400 µg/L, pendant de longues périodes, mais la constatation d'anomalies à ce niveau d'exposition est inconstante. Quelques études indiquent un excès de risque d'avortement spontané quand le père a une plombémie supérieure à 300 µg/L, mais d'autres ne montrent pas d'effet sur le développement foetal de l'exposition du père. Une étude montre une augmentation du risque d'avortement corrélée à la plombémie, même en deçà de 100 µg/L, mais la plupart des publications n'indiquent pas de risque de ce type au-dessous de 300 µg/L. Plusieurs études montrent une augmentation dose-dépendante du risque d'hypertension artérielle pendant la grossesse avec dans deux d'entre elles, des effets décelables même lorsque la plombémie est inférieure à 100 µg/L. Il n'y a pas de preuve d'un effet tératogène du plomb chez l'homme. En revanche, plusieurs études indiquent une diminution de la durée de la grossesse, du poids et de la taille de naissance ainsi que du périmètre crânien liée à l'exposition ; les données disponibles ne permettent pas de fixer un seuil d'apparition de ces effets. Par ailleurs et surtout, le plomb passe aisément la barrière placentaire ; à la naissance la plombémie du nouveau-né est voisine de celle de sa mère et il existe une corrélation négative et sans seuil entre la plombémie et les performances intellectuelles ; cet effet neurotoxique est durable.

- Le **tabagisme** actif ou passif est probablement un facteur de risque de trouble du métabolisme glucidique. Une étude nord-américaine a suivi pendant 15 ans une cohorte d'hommes et de femmes de diverses ethnies, âgés de 18 à 30 ans à leur inclusion. Elle était composée de 1 386 fumeurs, 621 anciens fumeurs, 1 452 non fumeurs avec un tabagisme passif et 1 113 non fumeurs non exposés à la fumée de cigarette. Au départ, aucun des participants n'avait de trouble du métabolisme glucidique. 16,7% d'entre eux en ont développé un au cours de l'étude : 21,8% des fumeurs, 17,2% des non-fumeurs avec tabagisme passif, 14,4% des anciens fumeurs et seulement 11,5% des non-fumeurs non exposés à la fumée de tabac. Ces excès de risque liés à l'exposition directe ou indirecte à la fumée de tabac sont statistiquement significatifs (Houston TK et al. *Br Med J* 2006 ; 332 : 1064-1068).

ROBERT GARNIER, Paris

TIAFT, 44th meeting, LJUBLIANA, 26 août-1er septembre 2006 MESURE DU TAXOL (PACLITAXEL)

L'équipe de médecine légale de Strasbourg va présenter au prochain congrès du TIAFT à Ljubliana, une intoxication fatale par if dans laquelle le taxol (paclitaxel) a pu être mesuré (Jamey C, Ihadadene N, Flesch F, Mezher C, Szwarc E, Ludes B, Tracqui A. UPLC-MS/MS findings in a fatality involving massive ingestion of yew [*Taxus* sp.] leaves and berries). En voici un résumé.

Une femme de 73 ans, qui présentait un cancer du sein, a été admise en soins intensifs dans un coma profond après l'absorption (J0) à des fins « thérapeutiques » de feuilles et baies d'if (*Taxus* sp.) préalablement mixées. Elle est décédée à J7 malgré une réanimation symptomatique dans un tableau de convulsions, d'arythmie cardiaque et d'insuffisance rénale.

Des prélèvements ont été réalisés à J1 et J2. Après ajout de paclitaxel-*d5* comme standard interne, puis extraction à l'éther éthylique, la phase organique a été évaporée, et l'extrait sec a été repris dans la phase mobile avant injection dans la colonne [chromatographe : Acquity UPLC System (Waters) ; colonne : Acquity UPLC C18 (Waters) ; phase mobile : acétonitrile - acide formique]. La détection a

été réalisée à l'aide d'un spectromètre de masse en tandem [Quattro Premier™ XE, Waters Micromass] travaillant en mode électrospray positif.

Sous ces conditions de chromatographie liquide ultra haute performance / spectrométrie de masse en tandem (UPLC-MS/MS), l'analyse a permis de mesurer des concentrations de paclitaxel à J1 de 53 pg/mL dans le plasma et de 359 pg/mL dans les urines ; à J2 de 35 pg/mL dans le plasma et de 34 pg/mL dans le sang total (limite de détection et de quantification respectivement de 1 et 10 pg/mL).

Si l'intoxication par if est bien documentée que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal, elle reste difficile à confirmer (identification botanique à partir de liquide gastrique, détermination de 3,5-diméthoxyphénol, un marqueur de l'if, détection semi-quantitative d'alkaloïdes d'if par CLHP-SM dans les liquides biologiques). La chromatographie liquide ultra haute performance est un progrès. Couplée à la spectrométrie de masse en tandem, elle permet une mesure rapide d'un alcaloïde spécifique de l'if, le paclitaxel.

En cas d'intoxication par if, le dosage rapide du taxol est désormais possible ; prendre contact avec A. Tracqui, Laboratoire de Toxicologie, Institut de Médecine Légale, 11 rue Humann, 67085 Strasbourg.

FRANÇOISE FLESCHE, Strasbourg

Suite EAPCCT, Berlin 2005 Evaluation de la silibinine

Thomas ZILKER (CAP Munich) avait, à la suite du congrès EAPCCT 2005 de Berlin, fait passer le message suivant par l'EAPCCT.

Dear colleagues,

As we were able to show (see table) that in the treatment of amatoxin poisoning the combination of penicillin and silibinin had the worst outcome we want you to advise no longer penicillin treatment if silibinin is available.

Tableau. Taux de mortalité des intoxiqués présentant un syndrome phalloïdien, selon le traitement antidotique, d'après les données du CAP de Munich et du Laboratoire Madaus.

Munich			
Traitement (période)	n	décès (n)	taux de décès (%)
pas d'antidote (1957-1970)	78	5	6,4
pénicilline seule (1971-1980)	43	3	7,1
pénicilline silibinine (1981-1993)	113	16	14,1
<i>incluant 3 transplantations hépat.</i>	113	19	16,8
silibinine seule (1994-2003)	40	0	0
<i>incluant 1 transplantation hépat.</i>	40	1	2,5

Madaus			
Traitement	n	décès (n)	taux de décès (%)
silibinine pénicilline et/ou céphalosporine	204	18	8,8
<i>incluant 3 transplantations hépat.</i>	204	21	10,3
silibinine seule	111	0	0
<i>incluant 1 transplantation hépat.</i>	111	1	0,9

Adapté à partir de la présentation faite au congrès de Berlin 2005

Furthermore we wish to validate our criteria for liver transplantation (LTx) in amatoxin poisoning as we have published in the Journal of Hepatology (Ganzert M, Felgenhauser N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. J Hepatol 2005 ; 42 : 202-209).

We would be very pleased if you could let us know any amatoxin poisoning you might hear of in your centre and give us the address of the hospital in charge, so we can contact the doctors and send them our protocol. This seems to be the only chance to get an answer to what is the best treatment in amatoxin poisoning. We hope to collect the data through out the whole of Europe by this way.

Nous profitons de la venue de l'automne et de la saison propice aux intoxications phalloïdiennes pour relayer ce message, accompagné d'un mot de Martin GANZERT (CAP Munich) :

*« Un grand merci pour votre collaboration. Nous souhaitons poursuivre le recensement des cas d'intoxications par amanite phalloïde en Europe afin :
- de valider les critères de transplantation
- évaluer l'efficacité d'un traitement antidotique par silibinine versus pénicilline.*

Nous souhaiterions que les feuilles de recueil (page suivante) soient remplies de façon très complète afin de pouvoir intégrer les nouveaux cas dans notre série. »

FRANÇOISE FLESCHE, Strasbourg

Intoxication phalloïdienne : feuille de recueil de Munich

Hôpital :

Patient Nom : Âge : Sexe : Commentaires :

Anamnèse. Date et heure de l'ingestion : Date et heure des premiers symptômes :

Premiers symptômes :

Traitement antidotif. Pénicilline Slibinine NAC Autres

..... Fin : Début : Fin : Début : Fin : Début :

Commentaires :

Paramètres	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		Jour ____	
	Date et heure	Valeur	Date et heure	Valeur	Date et heure	Valeur	Date et heure	Valeur	Date et heure	Valeur	Date et heure	Valeur
Obligatoire												
INR												
Quick (%)												
Administration fractions coagulantes												
Créatinine sérique, <u>unité</u> :												
Lactates, <u>unité</u> :												
Optionnel												
Degré d'encéphalopathie (I, II, III, IV)												
Bilirubine, <u>unité</u> :												
ALT, <u>unité</u> :												
Formulaire rempli par :	Commentaires :		Commentaires :		Commentaires :		Commentaires :		Commentaires :		Commentaires :	
Nom :												
Signature :												
Date :												
Email :												

1 Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. Hepatology 2005;41:1179-1197. Table.5 Grades of Encephalopathy: Grade I (Changes in behavior with minimal change in level of consciousness), Grade II (Gross disorientation, drowsiness, possibly asterixis, inappropriate behavior), Grade III (Marked confusion, incoherent speech, sleeping most of the time but arousable to vocal stimuli), Grade IV (Comatose, unresponsive to pain, decorticate or decerebrate posturing).

Address: Toxikologische Abteilung, II. Med. Klinik, Klinikum rechts der Isar, TU-München, Ismaningerstr. 22, 81675 München, Allemagne; Tel: ++49-89-4140-2466, Fax: ++49-89-4140-2467, Email: tox@Lrz.ltu-muenchen.de. Version: 2005-09-09.

AGENDA

• **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>

• **NACCT, 4-9 octobre 2006, San Francisco (North American Congress of Clinical Toxicology)**

• **SFT, 23-24 octobre 2006, Paris, Congrès annuel de la Société Française de Toxicologie**, Auditorium du Centre d'Information Scientifique, Institut Pasteur

Thèmes :

Toxicologie de la pharmacodépendance aux médicaments et aux drogues

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

• **SFT, 25 octobre 2006, Paris, Atelier : « REACH : Aspects pratiques pour l'industrie pharmaceutique »**

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

• **STC, 23-24 novembre 2006** (cf. 1^{ère} page et à côté)

• **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 : communication@invs.sante.fr

Inscription : http://www.invs.sante.fr/agenda/jvs_2006/inscription.asp

• **FFTox, 1^{er} Congrès de la Fédération Française de Toxicologie : reporté**

Information : <http://www.fftox.fr/>

• **EAPCCT, 1-4 mai 2007, Athènes, 27^e congrès international de l'European Association of Poisons Centers and clinical Toxicologists**,

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

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

Thèmes :

La 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.

STC, 44^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique, 23-24 novembre 2006, à Angers

Thèmes

- les antidotes en cours d'évaluation
- armes chimiques : enjeux actuels
- intoxications graves par médicaments cardio-toxiques

Contact : LrGamelin@chu-angers.fr

Appel à posters et communications (thèmes et hors thèmes).

Recommandations aux auteurs : texte avec introduction, méthode, résultats, conclusions. Format A4, caractères Times New Roman, taille 12, 2500 caractères espaces compris. Précisez le type de communication souhaité (poster ou communication orale). Date limite d'envoi des résumés à Roland DUCLUZEAU, le 15 octobre 2006.

Contact : roland.ducluzeau@chu-lyon.fr

Assemblée générale de la STC, le 23 novembre 2006 à 17 h, à Angers. Quatre membres du bureau sont sortants et sont à renouveler. Les candidatures sont à adresser à Françoise FLESCH par courrier postal, Centre antipoison Strasbourg, Hôpitaux universitaires, 1, Place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex
Contact : flesch.francoise@chru-strasbourg.fr

Ce numéro 24 a été coordonné par l'équipe du Centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux, en particulier Daniel POISOT, Françoise PENOUIL et Pierre CHANSEAU.

Bonnes vacances !

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en décembre 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° 3

HORIZONTALEMENT

1. Dérivé de la malonylurée.
2. Peuvent être cloisonnés ou champlevés. Œuvres littéraires.
3. Ecorce. Benêt. Chemin philosophique.
4. Traitement en cas d'intoxication par les salicylés.
5. Branch if Greater or Equal. Révélateur sans point G. Eclate.
6. Excédée. Maladie dégénérative. Monsieur ancien.
7. Chaude équipe. Arsenic. Démonstratif. Monnaie roumaine.
8. Quotient émotionnel. Première cause de mort toxique. Europe.
9. Coutume. Spécialité provençale.
10. Inappropriée.
11. Celui du centre antipoison devrait être connu de tous. Bière inversée.
12. Occise. Muscle du cou.

VERTICALEMENT

- A. Agent de classe II.
- B. A base de mercure. Voyelle double.
- C. Périmés. Adore.
- D. Avalé. Traitement de l'hémochromatose.
- E. Commune belge. Oreille anglaise.
- F. Soins intensifs d'urgence. Verso.
- G. Poisson venimeux.
- H. L'acide fluorhydrique l'enlève. Quotient intellectuel à l'envers.

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

- I. Injection. Courant.
- J. Etat du golfe persique. L'intoxication massive peut l'être.
- K. D'une seule voix. ... en emporte le vent ! Inconnu des non initiés.
- L. Inconnu des non initiés.

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ, Grenoble

CORRECTION GRILLE N° 2

Une grille complétée nous a été retournée mais non parfaitement conforme. Il n'y a toujours pas de gagnant.

QUIZZ

- 1) Avant 1950, quel agent était responsable d'intoxications chez les ouvriers travaillant dans la production de lampes fluorescentes ?
- 2) Dans les années 60, la cardiomyopathie des buveurs de bière a été attribuée à quelle substance utilisée comme agent moussant ?
- 3) En 1984, quel gaz toxique s'échappe des réservoirs de l'usine de pesticide de Bhopal en Inde ?
- 4) En 1990, 160 millions de bouteilles de Perrier ont été contaminées par quel toxique ?

Nathalie FOUILHÉ SAM LAÏ, Grenoble

Réponses Quizz : 1) Le béryllium ; 2) Le chlorure de cobalt ; 3) L'isocyanate de méthyle ; 4) Le benzène.

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

Laurence GAMELIN, Angers

N° de fax où renvoyer votre grille : 33 (0)4 76 76 56 70. Solutions dans le n°25 d'Infotox.