

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°27 - MAI 2008

Société de Toxicologie Clinique

Président

Dr M. MATHIEU-NOLF (Lille)

Vice-Présidents

Pr F. BAUD (Paris)

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Secrétaire Général

Dr F. FLESCHE (Strasbourg)

Secrétaire Associé

Dr P. SAVIUC (Grenoble)

Trésorier

Dr R. GARNIER (Paris)

Trésorier Associé

Dr C. CABOT (Toulouse)

Membres Délégués

Dr L. DE HARO (Marseille)

Webmaster

Dr P. NISSE (Lille)

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

F.-J. BAUD, R. GARNIER,
N. DEYE, N. FOUILHÉ SAM-
LAÏ.

Sommaire

Édito 1-2

Surveillance d'un état de
choc toxique 2

Notes de lectures 5

Agenda 8

Bloc Notes

SFMU, Toulouse
7-8 octobre 2008
Urgences toxicologiques

Édito

2008, une année pas comme les autres

Cette année s'annonce comme une année charnière pour la Toxicologie clinique en raison du nombre et de la qualité des événements qui vont s'y dérouler.

Alors même que la toxicologie clinique est une spécificité que nous souhaitons tous développer, chacun dans nos activités quotidiennes dans les CAP, aux urgences, ou dans les réanimations et tous ensemble au sein de la STC, il va nous falloir préparer le dossier concernant l'accréditation et l'évaluation des pratiques professionnelles. Nous avons la chance d'avoir une présidente consciente des enjeux.

2008 sera l'année d'un congrès mixte avec nos collègues marocains et avec la Société Française de Toxicologie Analytique, qui se déroulera à Essaouira au Maroc. Les thèmes du congrès sont fixés et la réalisation pratique sera affinée. Il n'est pas inutile de remarquer que 2008 marque le passage au point mort de la fédération française des sociétés de toxicologie, mais il est peut être prophétique de remarquer qu'Essaouira consacrera la volonté de travail commun de la STC, de la SFTA et des Sociétés Marocaines de Toxicologie Clinique et Analytique. A n'en pas douter la brise souffle, peut être pas dans la direction souhaitée, mais nous apportant une fraîcheur toute printanière. Ce sera l'affaire de tous que ce congrès soit un succès. Je voudrais évoquer les coûts induits par les distances qui doivent nous inviter à préparer tôt ce voyage.

Grâce aux efforts de notre collègue et ami le Pr Jacques DESCOTES, 2008 sera l'année de naissance du Journal Électronique de Toxicologie. C'est une nouvelle chance donnée à la toxicologie

française d'être diffusée dans le monde francophone et de pouvoir être portée à la connaissance de toutes les régions du monde par le Net. Il est malheureusement vrai que la disparition du Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale fondé par le Pr Louis ROCHE, l'un des fondateurs de la toxicologie clinique et aussi lyonnais, a porté un coup extrêmement dur à la diffusion des travaux publiés en langue française, d'autant qu'aucune publication française n'arrive curieusement à trouver grâce auprès du très sélectif Impact Factor. Utilisant le Net, l'initiative lyonnaise fait en quelque sorte sauter ce verrou, rendant à nouveau accessible les publications françaises à tous ceux qui lisent le français. Tout devient affaire d'accessibilité au Journal par les moteurs de recherche, mais ceux-ci ont intérêt à être les plus exhaustifs possible. Mais ce qui conditionne la vie d'un journal c'est avant tout le nombre et la qualité des travaux qui lui sont soumis. Par rapport au support papier, l'intérêt fantastique des journaux électroniques est de faire tomber les limites du nombre de pages, les obstacles à la publication des photos couleurs, des films et des animations. Dans les mois qui viennent, il nous faudra apprendre tout ce que le Journal électronique de toxicologie peut nous apporter et tout ce que nous pourrons lui apporter.

Toujours dans le cadre de la communication, mais d'importance bien plus modeste, 2008 verra la naissance du Club de toxicologie à la SFAR. Une demi-journée, le 24 septembre 2008, sera consacrée à la toxicologie clinique. Je vous en reparlerai dans le prochain numéro d'Infotox.

Mais à mes yeux, le plus important de tous les événements est la publication

(suite page 2)

**46^e congrès de la
Société de Toxicologie Clinique
16-18 octobre 2008, Essaouira, Maroc**

des données nationales des centres antipoison. Un événement que j'attends depuis que je m'intéresse à la toxicologie. A ma connaissance, seules avaient été publiées de telles données en 1996, mais ces données sont maintenant trop anciennes pour pouvoir être d'intérêt autre qu'historique ou pour décrire des profils. Les conséquences résultant de l'analyse de ces données sont nombreuses que ce soit en terme pédagogique, scientifique, politique et de santé publique. Concernant l'enseignement de la toxicologie clinique, je vais enfin pouvoir choisir les toxidromes et surtout les formes cliniques essentielles qui doivent être connus par nos étudiants hospitaliers et nos internes. Je vais pouvoir sélectionner les analyses toxicologiques utiles à la pratique qu'il faudra enseigner. J'invite chacun d'entre nous à se retourner vers son laboratoire référent de toxicologie pour faire le bilan de ce qui est fait par rapport à ce qui devrait être fait. A la vue de cette liste j'ai pu mesurer, en ce qui concerne Lariboisière, l'abîme qui existe entre nos besoins de cliniciens et le service rendu par les laboratoires hospitaliers de toxicologie d'urgence. On se plaît à rêver que cette publication pourrait générer la mise en place d'une commission STC-SFTA impliquant les analystes hospitaliers pour mieux définir les besoins de la toxicologie clinique d'urgence dont les réflexions pourraient aboutir à la publication de recommandations et, pourquoi pas, en organisant une conférence de consensus ? De plus il est hautement probable que ce travail puisse déboucher sur une intense et fructueuse activité de recherche clinico-biologique. En effet, ce travail met en exergue de très nombreuses molécules pour lesquelles la valeur diagnostique, pronostique et thérapeutique des analyses toxicologiques est inconnue, je ne parle pas des détections de classe mais de la seule analyse que nous devrions accepter pour les toxiques fréquents, à savoir l'analyse quantitative. Les réponses téléphoniques urgentes sont intégrées dans les services d'information toxicologique, pour ma part je travaille en réanimation comme d'autres travaillent aux urgences et dans les Samu. Nous allons enfin pouvoir comparer les différences de recrutement et de gravité entre réponses téléphoniques urgentes, réanimations et urgences. Ceci aussi ne sera pas sans impact sur l'enseignement, les besoins analytiques et la recherche.

Frédéric BAUD

Surveillance d'un état de choc d'origine toxique

L'état de choc, ou insuffisance circulatoire aiguë, est une hypoperfusion tissulaire, quelle qu'en soit la cause. L'état de choc d'origine toxique, qui répond à cette définition d'insuffisance micro- et macro-circulatoire, survient dans un contexte d'intoxication prouvée ou suspectée.

La surveillance d'un état de choc d'origine toxique fait appel à des éléments cliniques, biologiques et hémodynamiques qui doivent être le plus souvent associés, de par la diversité et l'intrication des différents mécanismes de choc toxique.

1. Surveillance clinique

Elle reste essentielle, le diagnostic d'état de choc étant le plus souvent clinique. La correction des

signes cliniques ayant contribué au diagnostic est un élément clef, montrant l'adéquation de la prise en charge de l'état de choc. Ce monitoring ne reposera donc pas uniquement sur la seule prise de la pression artérielle (PA), mais également sur l'ensemble des autres éléments cliniques.

- *PA.* L'obtention de valeurs normales chez un sujet sans antécédent d'hypertension artérielle, entre 90 et 140 mm Hg, sera monitorée initialement par l'emploi d'un brassard adapté puis, le plus rapidement possible, de manière invasive, à l'aide d'une pression artérielle sanglante ; PA systolique (PAS) > 90 mm Hg, et PA moyenne (PAM) > 65 mm Hg. Rappelons que la $PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$ et que sa valeur normale est comprise entre 70 et 105 mm Hg. Ces chiffres seront au mieux confrontés aux valeurs tensionnelles habituelles, notamment chez le malade âgé et/ou habituellement hypertendu, où la diminution > 30 % (ou la baisse > 40 mm Hg) par rapport aux chiffres usuels de PA fait évoquer la persistance de l'état de choc.

- *ECG.* C'est l'élément de surveillance princeps des intoxications par cardiotropes (mesures du QT corrigé selon la fréquence cardiaque) et des médicaments à ESM (élargissement du QRS) et systématique dès qu'apparaît une complication telle qu'un état de choc.

- *Pression pulsée :* ($PP = PAS - PAD$). Sa mesure peut s'avérer intéressante : sa diminution, témoin du "pincement de la différentielle" (ou pouls filant), précède très souvent l'hypotension et la variabilité respiratoire du pouls est souvent utile à la thérapeutique. Il est en effet connu depuis longtemps que les valeurs de pression artérielle varient selon le cycle respiratoire. Ainsi la valeur de la pression pulsée durant l'inspiration n'est pas la même que durant l'expiration. Durant un cycle respiratoire on peut ainsi définir une valeur maximale (PPmax) et une valeur minimale (PPmin) de la pression pulsée. La présence d'un delta de PP exprimé en pourcentage > 20% : $(PPmax - PPmin) / [(PPmax + PPmin)/2]$ indique le plus souvent une prédictibilité satisfaisante de la réponse au remplissage vasculaire en terme d'augmentation du débit cardiaque (en l'absence d'arythmie cardiaque, si le patient est correctement sédaté et le volume courant réglé lors de la ventilation mécanique > 8 mL/kg). Certains appareils de monitoring (PiCCO) ou scopes de réanimation permettent maintenant la mesure standardisée et continue de ce paramètre.

- *Fréquence cardiaque.* Le choc toxique s'accompagne tantôt d'une tachycardie (habituellement > 100 battements/min) tantôt d'une bradycardie dans les chocs toxiques par médicaments bradycardisants (β -bloquants, inhibiteurs calciques, β -2-mimétiques présynaptiques comme la clonidine) ou dans certains cas de choc hémorragique notamment avec une composante de bradycardie vagale.

- *Signes respiratoires* (tachypnée > 20 cycles/min ou polypnée superficielle). Ils sont souvent moins informatifs, principalement par la présence d'une ventilation mécanique contrôlée nécessaire à la prise en charge initiale du choc toxique.

L'apparition d'autres anomalies associées, comme la présence de signes d'insuffisance cardiaque (droite, gauche ou globale) ou d'un pouls paradoxal, sont

utiles dans la surveillance évolutive du choc d'origine toxique, par exemple lors d'épreuve de remplissage. Cependant, PA et fréquence cardiaque étant des éléments plus ou moins fidèles au diagnostic d'état de choc, la surveillance clinique va également reposer sur l'évolution des signes d'hypoperfusion tissulaire, initialement périphérique (peau, tissus sous-cutanés, muscles...) puis viscérale (touchant successivement le rein, le méésentère et le foie, puis le cerveau et enfin le cœur). Ces signes dont l'évolution doit être surveillée sont :

- *Signes cutanés* (marbrures, cyanose). Les marbrures sont un signe commun à tous les états de choc quel que soit le mécanisme ; elles ont une valeur de diagnostic positif. D'autres signes orientent vers le mécanisme : le refroidissement des extrémités, la cyanose des téguments et des muqueuses, les sueurs froides (choc cardiogénique ou hypovolémique), à l'inverse, des extrémités chaudes (choc vasoplégique), la pâleur (composante hémorragique). Chez l'enfant, l'allongement du temps de recoloration unguéale (> 2,5 sec) est très utile au diagnostic positif d'état de choc. L'apparition ou la persistance d'un rash cutané secondaire peut faire évoquer une association à une anaphylaxie (venin d'hyménoptère, soluté de remplissage nécessaire à la prise en charge thérapeutique du choc, antibiotiques).

- *Signes urinaires*. L'oligo-anurie est définie par une diurèse < 30 mL/h (pour certains auteurs, < 20 mL/h ou < 0,5 mL/kg/h).

- *Signes neuropsychiques*. Chez un malade non sédaté et sans prise de psychotropes associés, l'existence d'une obnubilation, d'une somnolence ou au contraire d'une agitation, d'une désorientation temporo-spatiale, voire d'un coma, est toujours témoin de la gravité du choc.

Enfin, d'autres signes cliniques sont utiles à la surveillance clinique :

- *Température*. L'hypothermie est souvent associée en cas d'intoxication vue tardivement et en milieu froid, en cas de prise de barbituriques, de transfusion massive, d'intoxication par noyade... Sa correction sera prudente, le réchauffement s'accompagnant le plus souvent d'une vasoplégie ; l'hypothermie sera respectée en cas d'arrêt cardio-respiratoire d'origine toxique (température cible : 33°C pendant 12 à 24 heures).

- *Aspirations et pertes digestives*. Leur examen peut être utile, à la recherche de sang par la sonde nasogastrique si une hémorragie digestive est suspectée en l'absence de prise de corrosifs. Lors de l'ingestion de corrosifs, l'existence précoce d'un état de choc est toujours un signe de très haute gravité qui doit conduire à discuter sans délai une intervention chirurgicale de sauvetage.

Le monitoring clinique apparaît donc essentiel dans la prise en charge du choc d'origine toxique. Il est largement facilité par l'emploi d'un scope (fréquence cardiaque continue), d'une mesure non invasive de la pression artérielle, d'une sonde urinaire (monitorage horaire de la diurèse), de la pléthysmographie (fréquence respiratoire), d'une surveillance invasive de la pression artérielle sanglante (cathéter artériel radial ou fémoral), de la spectrophotométrie infrarouge qui

mesure l'oxymétrie de pouls (SpO₂), qui est prise cependant en défaut dans certaines intoxications comme par le CO. Il existe un nouveau moniteur de la SpO₂ tenant compte de la carboxyhémoglobine dont l'intérêt mérite d'être précisé. L'oxymétrie de pouls peut être abaissée lors d'un état de choc ou en cas de pneumopathie hypoxémiante.

2. Surveillance biologique et paraclinique

- *Lactates*. Biologiquement, le dosage répété de la lactacidémie (valeurs normales : 1 à 2 mmol/L) ou de l'excès de base, permet d'évaluer la correction de l'anoxie cellulaire et du métabolisme anaérobie constatés lors de l'état de choc, sous l'effet du traitement adapté. La lactacidémie s'élève fortement au cours des chocs d'origine toxique, des valeurs supérieures à 5 mmol/L sont fréquemment observées. A l'inverse au cours des intoxications par β -bloquants, un état de choc sévère peut n'être associé qu'à une lactacidémie de 4 mmol/L environ. Ceci est dû à l'effet bloquant β_2 périphérique. La correction plus lente de l'hyperlactatémie - ou l'absence de correction - peut être le témoin surtout de l'apparition d'une insuffisance hépatique par ischémie aiguë mais aussi d'une insuffisance rénale.

- *Gaz du sang artériel*. Leur mesure répétée, le plus souvent sur cathéter artériel, reste primordiale pour détecter toute hypoxémie, le degré de compensation de l'acidose et son éventuelle correction.

- *Gaz du sang veineux*. Leur réalisation permet principalement la mesure de la SvO₂, témoin indirect de la différence artério-veineuse en oxygène (DAV) et donc de la consommation tissulaire en oxygène (valeur normale 72-78%). En effet, le principal déterminant de la DAV en oxygène (valeur normale 4-5 mL/dL) est représenté par la différence entre SaO₂ et SvO₂. Cette dernière est directement fonction de la capacité tissulaire d'extraction de l'oxygène. La SvO₂ est élevée dans les états de choc septique et abaissée (<60%) dans les états de choc cardiogénique et/ou hypovolémique. Initialement réalisée en sang veineux mêlé (par l'aspiration de sang provenant de l'artère pulmonaire, mais nécessitant alors l'emploi d'un cathéter pulmonaire de Swan-Ganz), l'emploi de la SvO₂ a été grandement facilitée par sa possible réalisation sur cathéter central, en sang veineux non mêlé, après validation dans l'état de choc septique. Dans notre expérience, la mesure de la SvO₂ semble pouvoir être effectuée indifféremment sur des prélèvements centraux caves supérieures ou inférieures. Dans la mesure où les états de choc d'origine toxique associent souvent différents mécanismes, la SvO₂, facile à réaliser, a un énorme intérêt de triage dans les états de choc permettant d'emblée de dire si l'on est en face d'un état de choc vasoplégique (intoxications par vasodilatateur artériel, effet antabuse, choc anaphylactique, choc septique) ou au contraire cardiogénique (β -bloquants, inhibiteurs calciques ou médicaments à effet stabilisant de membrane) hypovolémique voire hémorragique.

Les autres éléments de surveillance biologique comprennent :

- *Urée sanguine, créatininémie* : dans la surveillance de la fonction rénale mais également la surveillance des effets secondaires de certaines thérapeutiques

(comme les solutés de remplissage de type amidon).

- *Transaminases* et *bilirubinémie* : qui vont indiquer l'existence d'une cytolyse hépatique dans le cadre d'une ischémie aiguë hépatique. Celle-ci est de survenue retardée par rapport au choc.

- *Potassium* : hypokaliémie notamment en cas d'intoxications aux ESM ou d'emploi de bicarbonate (risque d'hypokaliémie), de transfusions massives, de diarrhées ; hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale ou de correction trop rapide du potassium dans certaines intoxications aux ESM.

- *Protidémie* avec *hématocrite* en cas de déshydratation majeure (diarrhée, vomissements induits par certains toxiques comme la colchicine).

- *Hématocrite*, *hémoglobine* (le dosage de celle-ci est normal à la phase initiale d'une hémorragie aiguë) : si participation hémorragique (corrosifs...) ou si hémodilution massive.

- *TP*, *numération des plaquettes* et autres stigmates d'anomalies de la coagulation (D-dimères, facteurs de coagulation) dans les CIVD et les hémorragies (le plasma frais congelé doit être utilisé si le remplissage vasculaire dépasse l'équivalent d'une masse sanguine, et pour maintenir des facteurs de l'hémostase au minimum > 30 % de la normale), et pour surveiller l'effet sur l'hémostase des dextrans et des amidons.

- *CPK* en cas de convulsions associées ou de rhabdomyolyse.

- *Calcium* plasmatique total, ou au mieux ionisé, dans les intoxications au fluorure ou lors des transfusions massives. L'intérêt de la mesure de la calcémie dans les intoxications par inhibiteurs calciques n'est pas défini.

- *Glycémie* : surveillance des risques liés à l'hyperglycémie (favorisée par l'emploi des catécholamines) ou de la survenue d'une hypoglycémie en cas d'insuffisance hépatique par ischémie aiguë lors d'un état de choc prolongé.

Enfin, les autres examens permettant la surveillance de l'état de choc toxique sont, en dehors des dosages toxicologiques :

- Radiographie thoracique : aide diagnostique dans les pneumopathies d'inhalation, fréquentes dans les intoxications, et dans le SDRA (sur une pneumopathie d'inhalation ou sur une cause toxique directe).

- EEG : en cas de suspicion de souffrance cérébrale liée au toxique ou à l'état de choc.

- Microbiologie : les prélèvements bactériologiques sont importants de par la fréquence des chocs septiques associés et des inhalations de liquide gastrique chez les intoxiqués.

3. Surveillance hémodynamique

Le bilan hémodynamique est primordial sur le plan diagnostique quand l'état de choc ne répond pas à la thérapeutique initiale. Il permet de distinguer les différents types de choc. Le mécanisme du choc cardiogénique est une défaillance de la pompe cardiaque avec baisse constante du débit cardiaque, élévation des pressions de remplissage et très fréquemment des résistances artérielles systémiques. Il est fréquent en cas d'intoxication par cardiotrope

(médicaments à ESM : antidépresseurs tricycliques, nivaquine... ou non : carbamates, ...), mais peut être secondaire à la décompensation d'une insuffisance coronaire pré-existante, ou d'un trouble paroxystique du rythme ou de la conduction... Le choc peut également être d'origine cardiogénique droite, par embolie pulmonaire ou SDRA. Les autres types de choc possibles sont hypovolémiques et vasoplégiques. Dans les intoxications médicamenteuses, la diversité des étiologies responsables du choc et la fréquence des phénomènes intriqués imposent le plus souvent cette exploration hémodynamique précise.

Cependant, il est difficile actuellement de préciser quel type de monitoring doit être préféré et quel niveau de monitoring doit être préconisé suivant le type de choc et selon sa gravité. Le choix du monitoring doit faire appel au rapport bénéfice/risque escompté, à l'expérience de l'équipe dans le domaine (échocardiographie et cathéter de Swan-Ganz nécessitent de la rigueur dans la mesure et l'interprétation), à la connaissance des limites et des effets secondaires de chacun des systèmes. On écartera la mesure de la pression veineuse centrale, dont la prédiction de l'efficacité d'un remplissage est très mauvaise et ne peut aider à la mesure de la fonction d'inotropisme cardiaque. Les mesures du débit cardiaque (normales 5 à 6 L/min) seront au mieux rapportées à la surface corporelle pour permettre le calcul de l'index cardiaque (normales de 2,5 à 3,8 L/min/m²).

On peut répertorier comme instrument diagnostique et/ou de monitoring hémodynamique :

- *Échocardiographie transthoracique* voire *transoesophagienne* : seule technique mesurant également les fractions d'éjection ventriculaire gauche et droite et les interactions ventriculaires gauche et droite, ainsi que le débit de la chambre de chasse ventriculaire gauche (par Doppler), elle reste opératoire dépendant et donc plus compliquée en routine pour le monitoring continu mais un élément important dans la prise en charge des états de choc en milieu spécialisé.

- *Doppler transoesophagien* : mesurant le débit de l'aorte descendante et parfois le diamètre aortique, en évaluant les résistances systémiques, il peut s'avérer utile comme aide diagnostique mais reste parfois difficile d'emploi dans le monitoring continu en réanimation (mobilisation de la sonde).

- *Cathéter de Swan-Ganz* : seule technique à permettre la mesure de la pression veineuse pulmonaire (pression artérielle pulmonaire d'occlusion) et donnant accès au sang veineux mêlé, elle mesure également le débit cardiaque droit par thermodilution pulmonaire et les résistances vasculaires (rapport entre la différence des pressions moyennes et l'index cardiaque) et, pour certains cathéters, elle évalue le volume ventriculaire droit (et donc estime la fraction d'éjection ventriculaire droite).

- *Systèmes « artério-veineux »* tels que :

. PiCCO : mesure du débit cardiaque global par thermodilution trans-pulmonaire et du volume télé-diastolique global avec estimation de la fraction d'éjection ventriculaire globale, et permettant le calcul d'un indice évaluant l'eau pulmonaire extra-vasculaire,
. LidCO : mesure du débit cardiaque via un

indicateur : le chlorure de lithium.

- *Systèmes utilisant l'onde pulsée* comme le Vigileo : analysent le contour de l'onde de pouls et calculent le débit cardiaque (selon des modèles mathématiques et les propriétés élastiques des vaisseaux), en cours de développement et ne nécessitant pas de calibration.

- *Techniques d'impédancemétrie thoracique* : mesure du volume d'éjection systolique (et donc du débit cardiaque) par modélisation des changements d'impédance thoracique, en cours d'évaluation.

L'association de plusieurs techniques est également possible, comme par exemple l'emploi d'une technique diagnostique (comme l'échocardiographie) associé à celui d'une technique de monitoring (comme un système de mesure continu du débit cardiaque, par ex. : PiCCO).

4. Surveillance « thérapeutique »

Toute introduction d'une thérapeutique doit s'accompagner d'une réévaluation clinique et paraclinique dans les minutes qui suivent sa mise en route. On peut citer le cas de la surveillance ECG lors des intoxications par des médicaments à ESM (affinement des complexes QRS après perfusion de bicarbonates molaires), mais également les thérapeutiques de base comme le remplissage vasculaire ou l'adjonction de catécholamines, éléments principaux du traitement de tout état de choc, ou lors de l'adjonction d'un autre traitement étiologique (entraînement électro-systolique dans la dysfonction chronotrope du choc cardiogénique...).

Le remplissage vasculaire est essentiel voire quasi systématique sauf en dehors du choc cardiogénique où il doit être adapté. L'objectif est d'obtenir une normovolémie (volume à restaurer en un temps donné). Dans le cas du choc cardiogénique, bien que souvent utile pour l'optimisation de la précharge, le remplissage doit être guidé par le monitoring hémodynamique. L'expansion volémique s'effectue par l'emploi de solutés soit cristalloïdes, soit colloïdes : dextrans, gélatines et amidons.

Le bilan hémodynamique fera porter le choix des catécholamines soit vers des drogues vasoconstrictrices (noradrénaline), soit vers des drogues inotropes positives (dobutamine) soit vers des catécholamines à effet mixte, inotrope positive et vasoconstrictrice (dopamine, adrénaline).

L'isoprénaline, par son effet chronotrope positif, garde une place de choix dans les états de chocs d'origine toxique avec bradycardie, en l'absence d'hypothermie. L'adaptation des posologies des catécholamines fera également appel au monitoring clinique (en se contentant de la dose minimale efficace pour que PAM > 70 mm Hg, diurèse horaire > 50 mL/h, disparition des signes de choc avec normalisation de la fréquence cardiaque ; revenir à la dose précédente si apparaissent des troubles du rythme cardiaque ; corriger l'éventuelle hypovolémie et les troubles métaboliques) et paraclinique (débit cardiaque, résistances vasculaires et les éléments témoins d'une hyperpression cardiaque gauche).

En conclusion, la surveillance d'un état de choc d'origine toxique est multifactorielle, essentiellement clinique et biologique. En l'absence de correction rapide de l'état de choc d'origine toxique sous une

thérapeutique qui paraissait adaptée, la surveillance ne peut actuellement se passer de l'évaluation précise de l'hémodynamique permettant de conditionner la thérapeutique. La SvO₂ périphérique mérite d'être plus largement utilisée ; il en est de même des techniques faisant appel à la mesure du débit cardiaque au lit du patient.

Nicolas DEYE, Frédéric J. BAUD

NOTES DE LECTURE

• L'étude multicentrique rétrospective de 254 cas d'intoxication aiguë par le citalopram (*Isbister GR et al. Ann Emerg Med 2007; 50: 593-600*) a montré que l'administration de charbon activé, à l'admission en milieu hospitalier, diminuait significativement le risque de survenue d'une allongement de QT. Du charbon activé a été administré à 48 des sujets inclus dans l'étude, en moyenne, 2,1 heures (0,5 à 6,25 heures) après la prise. Au décours, un allongement de l'espace QT n'a été observé que chez 2 (4 %) d'entre eux. Les personnes qui n'ont pas reçu de charbon activé n'étaient pas significativement différentes de celles à qui ce traitement a été administré (les éléments de comparaison étaient l'âge, le sexe, la dose ingérée et les cardiotropes ingérés simultanément) ; 23/206 (11,2 %) ont eu un allongement du QT. L'odds ratio correspondant est de 0,28 (IC95%: 0,06-0,7). Il n'a été observé aucun cas de torsade de pointe.

• Une publication récente (*Campbell JR, Auinger P. Environ Health Perspect 2007; 115: 1018-22*) analyse les données issues de NANHES III pour rechercher une corrélation entre la dose interne de plomb et la minéralisation osseuse. Elle montre, de fait, une diminution de la densité osseuse (mesurée au niveau de la hanche) quand la plombémie (stratifiée en 3 niveaux) augmente chez les hommes et les femmes de plus de 50 ans, après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle. Cette association n'est, cependant, statistiquement significative que chez les hommes de race blanche. La signification de cette observation n'est pas claire. Cette étude transversale ne permet pas de déterminer si c'est plutôt la dose interne de plomb qui détermine la densité osseuse ou si c'est l'inverse. L'os étant le principal site de stockage du plomb qui suit les mouvements du calcium, la deuxième proposition est au moins aussi probable que la première.

• Au cours des 20 dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont rapporté des excès de risque de maladie d'Alzheimer associés à diverses expositions professionnelles et, en particulier, à l'aluminium, au plomb, aux pesticides, aux solvants organiques ou aux rayonnements électromagnétiques. 24 études (3 cohortes et 21 cas-témoin) viennent d'être réanalysées par une équipe espagnole (*Santibanez M et al. Occup Environ Med 2007; 64: 723-32*). Onze études exploraient l'association de la maladie d'Alzheimer avec l'exposition aux solvants organiques ; l'agent en cause était les rayonnements électromagnétiques dans 7 publications ; les pesticides dans 6 ; le plomb dans 6 et l'aluminium dans 3. Beaucoup d'études souffraient de graves insuffisances méthodologiques. *In fine*, les auteurs de la revue concluent à des preuves limitées d'une association entre maladie d'Alzheimer et

exposition à des pesticides. Pour les autres nuisances, les données disponibles ne permettent pas d'évaluation.

- On savait que le bleu de Prusse (hexacyanoferrate ferrique) était très bien toléré lorsqu'il était ingéré et qu'en particulier il ne libérait pas d'ions cyanures en quantité toxicologiquement préoccupante. La FDA l'a vérifié (Yang Y et al. *Clin Toxicol* 2007; 45: 776-81). L'incubation de bleu de Prusse à des pH compris entre 1 et 12 ne libère que très peu d'ions cyanures. C'est à un pH proche de la neutralité (pH=5-7) que la production de cyanures est la plus faible et à pH 1 qu'elle est la plus forte (mais même alors, elle est insuffisante pour produire les effets toxiques : 135 µg/g alors que la dose thérapeutique recommandée pour le traitement de l'intoxication par le thallium est de 4 fois 5 g par jour, soit 2,7 mg/jour de cyanure et 675 µg à chaque prise alors que la dose minimale toxique est de 14,4 mg chez l'homme et la dose létale au moins égale à 56 mg.

- La cadmiurie de 53 personnes atteintes de lésions dégénératives de la macula a été comparée à celle de 53 témoins appariés sur l'âge (± 3 ans). La médiane de la cadmiurie des cas fumeurs actuels ou passés (1,18 µg/g créatinine ; 0,84 à 1,44 µg/g créatinine) était significativement plus élevée que celle des fumeurs sans lésion maculaire (0,60 µg/g créatinine ; 0,49 à 0,90 µg/g créatinine ; $p=0,02$), plus élevée aussi que celle des non-fumeurs avec lésions maculaires (0,56 µg/g créatinine ; 0,40 à 0,80 µg/g créatinine ; $p<0,001$). Celle des non-fumeurs sans lésion maculaire était de 0,57 µg/g créatinine (0,40 à 0,65 µg/g créatinine), ce qui n'est pas significativement différent de la médiane de la cadmiurie chez les non-fumeurs avec lésions maculaires ($p = 0,62$). Il y a donc une association statistiquement significative entre la présence de lésions maculaires et la cadmiurie chez les fumeurs. La cinétique d'élimination du cadmium étant très lente, la cadmiurie est un bon indicateur de la dose interne de cadmium. Cependant, les données présentées n'apportent pas d'argument en faveur du caractère causal de l'association observée (Erié JC et al. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 414-8).

- Plusieurs études épidémiologiques ont montré un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire associé à l'exposition aux fumées libérées par l'affinage du nickel. De même, plusieurs études expérimentales ont établi que chez le rat, l'inhalation de divers composés inorganiques du nickel induisait des cancers pulmonaires. Plusieurs études ont évalué la cancérrogénicité de sels de nickel administrés par voie orale chez le rat, la souris et le chien. Elles sont négatives mais toutes souffrent d'importantes insuffisances méthodologiques. C'est pourquoi l'étude bien conduite, récemment publiée, est importante (Heim KE et al. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224: 126-37). L'administration orale de 10, 30 ou 50 mg/kg de sulfate de nickel hexahydraté à des rats, pendant deux ans, n'a pas induit de tumeur toutes localisations confondues et quelle qu'en soit le site ou le type. Les doses utilisées étaient bien choisies : la NOAEL était de 10 mg/kg, la LOAEL de 30 mg/kg et la mortalité observée à la plus forte dose est restée faible. Cette étude confirme que les dérivés inorganiques du nickel n'induisent des cancers que lorsqu'ils sont inhalés. C'est une donnée importante pour l'évaluation des

risques pour la population générale et la fixation de la valeur limite pour la concentration dans l'eau de boisson.

- Au cours des dernières décennies, l'incidence des cancers testiculaires a augmenté dans la plupart des pays développés. Le Danemark et la Norvège sont les deux nations dans lesquelles le risque de cancer du testicule est le plus élevé. Une étude danoise (Myne C et al. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 41-7) a recherché une association entre le risque de cette tumeur et le statut d'autochtone ou de migrant dans une cohorte de 2 100 000 hommes nés après 1929 et ayant habité au Danemark entre 1968 et 2003. Les participants à l'étude ont été identifiés par les registres d'état civil qui donnaient également des informations sur leur éventuel statut d'immigrant. Ces 2 100 000 personnes représentent un suivi de 43 000 000 personne-années. Un total de 4216 cas de cancers testiculaires a été identifié dans cette cohorte, grâce au registre danois des cancers : 166 ont été observés chez les 344 444 immigrants de la première génération et 13 cas chez les 56 189 immigrants de la deuxième génération. Si la population des autochtones est prise comme référence, les risques relatifs (RR) pour les immigrants de 1^e et 2^e génération sont respectivement de 0,37 (IC 95%: 0,31-0,43) et 0,88 (IC 95%: 0,51-1,53). En d'autres termes, le RR de cancer testiculaire est significativement plus faible chez les migrants de 1^{ère} génération ; il n'est pas différent pour les autochtones et les migrants de la 2^{ème} génération. Le RR des migrants de 1^{ère} génération ne dépend pas de la durée de leur séjour au Danemark ; il reflète le risque lié au pays d'origine. L'ensemble de ces données est en faveur de facteurs de risque surtout environnementaux des tumeurs testiculaires et d'une période sensible au début de la vie et/ou *in utero*.

- P. Pommier et L. de Haro, du Centre antipoison de Marseille, ont récemment rapporté un cas rare d'envenimation systémique après la morsure d'une couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*, *Toxicon* 2007; 50: 868-9). La victime est un homme de 36 ans qui s'est fait mordre en plaçant son index dans la gueule du serpent. Il a présenté des signes d'irritation locale, 30 minutes après la morsure et une heure plus tard, une asthénie, puis un nystagmus, un ptosis et une paralysie de l'accommodation. Ces troubles oculomoteurs ont régressé en 6 jours. C'est seulement le 2^{ème} cas publié de signes neurologiques après une morsure de couleuvre de Montpellier. C'est qu'il faut faire des efforts pour qu'une envenimation soit possible, l'appareil venimeux du serpent se trouvant à la partie postérieure de sa gueule.

- De nombreuses études épidémiologiques ont établi que l'élévation de la plombémie entraînait une augmentation modérée de la pression artérielle. Dans une étude prospective récemment publiée (Jain NB et al. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 871-5), une association a été recherchée entre les concentrations sanguines et osseuses de plomb, d'une part et le risque de maladie cardiaque ischémique (angor ou infarctus du myocarde), d'autre part. La cohorte était constituée de 837 hommes dont 83 ont développé une maladie coronarienne, confirmée par un cardiologue au cours des 11 ans de l'étude. Les malades avaient une plombémie et des concentrations osseuses de plomb (mesurées au niveau du tibia et de la rotule) significativement plus élevées que les hommes indemnes de maladie coronarienne. Des augmentations d'un écart-type de la plombémie et de

la concentration osseuse de plomb s'accompagnaient d'excès de risque de respectivement 27 et 29 %.

- La Ddass du Nord et les cellules interrégionales d'épidémiologies du Nord et de l'Ile-de-France ont développé, en collaboration avec la direction générale de la santé et le département santé-environnement de l'Institut de veille sanitaire, un méta-moteur de recherche des valeurs toxiques de référence (VTR), intitulé Furetox (www.furetox.fr). Ce nouvel outil est très précieux parce qu'il permet un considérable gain de temps dans l'évaluation des risques toxiques. Furetox intègre les informations d'une quinzaine de base de données. Il permet l'identification formelle de l'agent chimique puis d'accéder rapidement aux VTR et aux documents détaillant leur construction. Actuellement, environ 200 000 noms d'agents chimiques sont interrogeables ; dans l'expérience de l'auteur de cette note (qui a itérativement utilisé Furetox depuis 6 mois) c'est un outil rapide et fiable, déjà indispensable à tous ceux qui font de l'évaluation de risque chimique et qui continue de s'enrichir (notamment en incluant des données sur les produits phytosanitaires et sur les expositions aiguës).

- L'accumulation de manganèse dans les noyaux gris centraux se traduit par un hypersignal en T1 bilatéral et symétrique, au niveau *globus pallidus*. Une récente revue de la littérature indique que l'hypersignal et l'accumulation de manganèse au niveau des noyaux gris centraux ont été décelés non seulement chez des soudeurs sur des aciers au manganèse, ou utilisant des électrodes au manganèse, mais aussi chez des individus recevant une alimentation parentérale, en cas de cholestase (le manganèse est éliminé par voie biliaire), en cas d'hypertension portale ou de toute autre cause de shunt porto-systémique empêchant le filtrage hépatique du manganèse ingéré (Uchino A et al. *Neuroradiology* 2007; 49: 715-20).

- La N-acétylcystéine est un chélateur efficace du méthylmercure. Administrée à des rats adultes intoxiqués elle a multiplié par 50 l'excrétion urinaire de mercure (mais elle a été inefficace chez des rats non sevrés). Chez des rates gestantes, elle a significativement diminué la dose interne de mercure chez les mères et chez les fœtus (Aremu DA et al. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 26-31).

- La N-méthylpyrrolidone (NMP) est embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin : elle a induit des résorptions fœtales et diverses malformations (en particulier, anasarque, atrésie anale, malformations cardiovasculaires et osseuses). Une étude récente a testé les effets sur le développement fœtal des trois principaux métabolites de la NMP : la 5-hydroxy-N-méthylpyrrolidone (5-HNMP), le N-méthylsuccinimide (MSI) et le 2-hydroxy-N-méthylsuccinimide (2-HMSI) (Sailienfait AM et al. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 571-81). Aucun des 3 métabolites n'a produit d'effet embryotoxique en l'absence d'effets toxiques maternels. Des malformations n'ont été observées que pour les plus fortes doses de MSI (anasarque, malformations cardiovasculaires, hernie diaphragmatique). Les auteurs concluent à l'improbabilité d'un rôle notable des 3 métabolites dans les effets sur le développement fœtal de la NMP. Ceux-ci sont vraisemblablement produits par la molécule inchangée.

- Parce qu'il est structurellement proche de la méthylphényltétrahydropyridine (MPTP), le paraquat est soupçonné d'être l'un des responsables de l'excès de risque de maladie de Parkinson et de syndrome parkinsonien, observé chez les agriculteurs dans de nombreuses études. Les données épidémiologiques disponibles sont peu nombreuses et de mauvaise qualité ; elles ne permettent pas véritablement d'évaluation de cette association. Contrairement à la MPTP, le paraquat, hydrosoluble, passe difficilement la barrière hémato-encéphalique. Cependant, plusieurs études expérimentales ont montré des effets neurotoxiques du paraquat dans plusieurs espèces de petits rongeurs, touchant particulièrement les neurones dopaminergiques et responsables de troubles du comportement. Une publication récente apporte un argument supplémentaire en faveur de la neurotoxicité de l'herbicide (Prasad K et al. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1448-53). Elle montre une persistance prolongée du paraquat dans la partie ventrale médiane du cerveau de souris traitées : la demi-vie apparente du paraquat étant de 28 jours dans ces tissus, après une administration intrapéritonéale de 10 mg/kg.

- Une étude italienne a recherché une association entre la prévalence de la maladie de Parkinson ou de syndrome parkinsonien et la contamination environnementale par le manganèse dans la province de Brescia où sont implantées plusieurs usines de production d'aciers au manganèse (Lucchini RG et al. *Am J Ind Med* 2007; 50: 788-800). Elle a montré une prévalence significativement élevée de syndromes parkinsoniens dans les 37 communes situées à proximité et/ou sous le vent des usines. De même, la prévalence des syndromes parkinsoniens était significativement augmentée dans les communes où la concentration de manganèse était élevée (et c'étaient également les communes situées à proximité et/ou sous le vent des usines). La principale insuffisance méthodologique de l'étude, c'est qu'elle n'identifie pas les malades atteints d'un syndrome parkinsonien et qui ont travaillé dans l'une des trois usines ; il est, en effet, vraisemblable que les ouvriers habitent à proximité des usines où ils travaillent ou ont travaillé. L'argument avancé par les auteurs pour écarter la responsabilité d'une exposition professionnelle éventuelle est l'absence de syndrome parkinsonien identifié chez les travailleurs des usines de ferromanganèse de la province. Il n'est pas recevable car la survenue des manifestations cliniques de l'atteinte des noyaux gris centraux peut être très retardée et si l'exposition n'a pas été massive, il est attendu qu'elle soit observée après la cessation de l'activité professionnelle.

- En novembre 2002, le naufrage du « Prestige » a entraîné une contamination des côtes portugaises par des fiouls lourds. Les pêcheurs locaux ont activement participé aux travaux de décontamination et des études antérieures ont montré qu'ils étaient plus mal informés des dangers et des risques que les autres catégories de personnels ayant participé au nettoyage et qu'ils s'étaient moins bien protégés. Au décours immédiat des opérations de décontamination, une étude avait montré que les pêcheurs se plaignaient plus souvent que les autres catégories de personnels exposés d'avoir eu des céphalées et/ou une sensation

d'irritation des voies aériennes supérieures et des bronches (Suarez B et al. *Environ Res* 2005; 99: 413-24 ; Carrasco JM et al. *BMC Public Health* 2006; 6: 1). Une publication récente rapporte les résultats d'une enquête par autoquestionnaire conduite entre janvier 2004 et février 2005, chez 6780 pêcheurs (taux de réponse 76 %). Soixante-six pour cent (66 %) auraient participé aux opérations de nettoyage et se plaignaient plus souvent que les autres de pathologies bronchopulmonaires (OR=1,73 ; IC 95%: 1,54-1,94). Cette association était constante, quels que soient le sexe des personnes enquêtées et les

coopératives de pêche concernées. Le risque augmentait avec la durée de l'exposition ; il diminuait quand le délai par rapport à la fin de l'exposition augmentait (OR=2,33, 1,69 et 1,24 pour respectivement moins de 14 mois, 14-20 mois et plus de 20 mois). C'est la première publication rapportant des effets persistants de l'exposition à des hydrocarbures lourds au cours d'opérations de nettoyage de pollutions costales (Zock JP et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 610-6).

Robert GARNIER

AGENDA

● **SPTC, 29-30 mai 2008, Paris, congrès de la Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire**

Thème : Nanoparticules et santé humaine – Approches cellulaires et moléculaires
Contact : sptc.free.fr/Congres/Home.htm

● **SFTA, TIAFT, SOHT, 2-8 juin 2008, La Martinique, 16^e congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique, 46th international meeting of The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) et congress of Society of Hair testing (SOHT)**

Thèmes de la journée SFTA : Toxicologie hospitalière, professionnelle et environnementale
Contact : www.sfta.org/manifestations/T2008.htm

● **SFMU, 4-6 juin 2008, Porte Maillot, Paris, 2^e Congrès de la Société de Médecine d'Urgence**

Thèmes toxicologiques : Effet stabilisant de membrane, indications de l'épuration digestive, intoxications accidentelles domestiques par inhalation
Programme complet : www.urgences-lecongres.org/images/html/PDF/1_annonce.pdf
Contact : www.urgences-lecongres.org/contact/index.php

● **ARET, 9-10 juin 2008, Muséum National Histoire Naturelle, Paris, Colloque de l'Association pour la Recherche en Toxicologie**

Thème : Expositions aux faibles doses : un défi pour l'évaluation et la gestion des risques pour l'Homme et l'environnement
Programme complet : www.aret.asso.fr/arc0108.htm#Programme
Contact : www.aret.asso.fr

● **Journée Montpelliéraine de Toxicologie Clinique**, 21 mai 2008, Faculté de Médecine, Montpellier

Contact : Dr Emmanuel MARGUERITTE (e-margueritte@chu-montpellier.fr)

● **14^e Actualités du Pharo (Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, hôpital Laveran), 8-9 septembre 2008, Marseille**

Thèmes : Intoxications et envenimations tropicales
Contact courriel : com@imtssa.fr

● **SFMU, 7-8 octobre 2008, Toulouse, Journées Scientifiques de la Société Française de Médecine d'Urgence (avec la participation de membres de la STC)**

Thème : Urgences toxicologiques

● **STC, SFTA et SMTCA, 16-18 octobre 2008, Essaouira, Maroc, Congrès mixte international de toxicologie de la Société Marocaine de Toxicologie Clinique et Analytique (SMTCA), de la Société de Toxicologie Clinique et de la Société Française de Toxicologie Analytique**

Thèmes : Conduites addictives et substances psychoactives, pesticides, plantes toxiques, envenimations
Contact : www.toxicologie-clinique.org, www.sfta.org, www.smtca.ma

● **SFT, 20-21 octobre 2008, Paris, 34^e Congrès annuel de la Société Française de Toxicologie**

Thème : Evaluation du risque toxique des nanoparticules
Contact : www.sftox.com

● **SFET, 20-21 novembre 2008, Muséum National Histoire Naturelle, Paris, 16^e Rencontres en Toxinologie**

Thème principal : Toxines et fonctions cholinergiques neuronales et non neuronales

● **SFTA, 10-12 juin 2009, La Rochelle, 17^e congrès Société Française de Toxicologie Analytique**

Contact courriel : l.labat@chru-lille.fr

● **4^e Journées Internationales de Toxicologie Hospitalière, 15-16 octobre 2009, Liège**

Contact courriel : C.Charlier@chu.ulg.ac.be

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI

STC, 46^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique
16-18 octobre 2008, Essaouira, Maroc
Congrès mixte international de toxicologie : Société Marocaine de Toxicologie Clinique et Analytique (SMTCA)
Société de Toxicologie Clinique
Société Française de Toxicologie Analytique

Thèmes

- Conduites addictives et substances psychoactives
- Pesticides
- Plantes toxiques
- Envenimations

Contact : www.smtca.ma

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra vers juillet 2008