

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°28 - JUILLET 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

R. GARNIER, L. DE HARO,
N. FOUILHÉ SAM-LAI.

Sommaire

Édito 1

Notes de l'EAPCCT 2

Notes de lectures 3

Agenda 8

Bloc Notes

SFMU, Toulouse
7-9 octobre 2008
Urgences toxicologiques

Édito

De plus en plus chaud, de plus en plus de toxines...

Le réchauffement climatique est un sujet d'actualité qui alimente de façon régulière les médias avec parfois des visions apocalyptiques de notre futur. Sans sombrer dans le sensationnel, le toxicologue clinicien est depuis quelques années confronté à l'apparition en milieu tempéré de cas d'intoxications ou d'envenimations par des toxines naturelles provenant de contrées lointaines. Quelques degrés Celsius de plus, et notre France au climat si doux se transforme en une terre d'accueil possible pour des espèces animales ou végétales d'origine tropicale. Certaines de ces espèces produisent des venins ou des toxines qui peuvent induire des nuisances pour l'espèce humaine, et donc pour la population française. Le phénomène semble s'accélérer et 2008 confirme la tendance. Prenons quelques exemples.

Les insectes sont très dépendants des aléas de la météo, et sont ainsi d'excellents « marqueurs » des variations climatiques. Ainsi, l'entomochorologie (l'étude de la répartition géographique des insectes) est désormais prise très au sérieux par nos autorités qui perçoivent tout l'intérêt de cette science longtemps considérée comme un simple violon d'Ingres de quelques passionnés originaux. Pour ces spécialistes, l'année 2008 a été remarquable pour de nombreuses raisons, dont deux concernent directement la toxicologie clinique :

- Tout d'abord, dès ce printemps, la chenille processionnaire du pin (*Thaumetopoea pityocampa*) a été pour la première fois décrite en Ile-de-France. Cette espèce est en expansion vers le nord depuis le début des années 1990 (la plantation de pin le long des autoroutes lui avait alors permis de

coloniser régulièrement de nouveaux territoires). Mais alors qu'en 2000-2001, l'ONF ne prévoyait son arrivée en région parisienne que vers 2025, la clémence des 3 derniers hivers a clairement accéléré les choses. Les provençaux connaissent bien ce « nuisible » dont les poils riches en venin sont responsables de nombreux maux (dermites de contact, conjonctivites, troubles respiratoires, sans oublier pour les chiens un risque élevé de nécrose de la langue qui les condamne à court terme). Si l'espèce s'installe durablement, il va falloir sensibiliser les franciliens aux pratiques à éviter pour ne pas être victimes de cet indésirable lépidoptère (ne pas toucher et ne pas balayer une procession, ne pas se tenir sous un nid, etc.). Il faut enfin signaler que le réchauffement climatique a aussi des conséquences sur les chenilles processionnaires en Provence : une thèse de médecine présentée en juin 2008 a montré que selon les données colligées au Centre antipoison de Marseille, les cas d'exposition à la forme larvaire de ce papillon sont de plus en plus précoces, avec désormais un pic observé fin février au lieu de début avril !

- Le second insecte à la une de l'actualité est le frelon asiatique *Vespa velutina*. Il s'agit d'un hyménoptère présent en Thaïlande, en Malaisie et surtout en Indonésie. On ne sait pas comment cet insecte est arrivé en Aquitaine, mais ce colon est désormais bien installé dans la région de Bordeaux où le premier cas de piqûres multiples chez un humain a été rapporté en septembre 2007. La toxicité de ce frelon n'est pas bien connue (neurotoxicité plus marquée, risques de troubles de la coagulation liés à la présence de phospholipases A2

(suite page 2)

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

spécifiques dans le venin), et les données parcellaires tendent à montrer que tout comme avec notre espèce autochtone *Vespa crabro*, le principal risque est lié à la possibilité d'attaque par plusieurs dizaines d'individus défendant le nid. L'espèce paraît plus agressive que notre frelon local, et le risque de piqûres multiples pourrait être plus élevé. A suivre...

Les microorganismes aquatiques sont aussi de bon « marqueurs » des changements climatiques. Le développement de nombreuses espèces peut être favorisé par la succession d'hivers doux et d'étés chauds à laquelle nous sommes confrontés.

- Ainsi, dans les eaux douces ou saumâtres, le risque de bloom de cyanobactéries en zone d'eutrophisation est accru. Si l'essentiel des problèmes colligés par les Centres antipoison français est la conséquence de la pullulation d'espèces dermatotoxiques (apparition de signes d'irritation cutanée et/ou ORL en cas de contact avec l'eau contaminée), il ne faut pas oublier que plusieurs taxons sont susceptibles de produire des hépatotoxines ou des neurotoxines (ces dernières sont probablement impliquées dans les cas de décès de chiens et de chevreuils constatés sur les rives du Tarn depuis 2002). En réponse à une saisine de la DGS sur ce thème, un rapport du comité de coordination de toxicovigilance est désormais disponible depuis 2008 sur le Net (http://www.centres-antipoison.net/CCTV/_rapport_CCTV_cyanobacteries.pdf).

- En eau de mer, ce sont les dinoflagellés susceptibles de produire des toxines pouvant être accumulées dans la chair des coquillages filtreurs qui posent problème, avec chaque année de plus en plus d'interdictions de commercialisation d'huîtres ou de moules à l'origine de lourds et délicats problèmes socio-économiques. Les chercheurs de l'Ifremer sont là aussi confrontés à un nombre croissant de blooms mais aussi - et c'est plus inquiétant - à la découverte de nouvelles toxines à tropisme digestif ou neurologique pouvant générer des formes de mytilisme inconnues dans nos régions.

- Nous insisterons cependant sur un troisième problème de microorganismes : l'algue unicellulaire *Ostreopsis ovata*. Il s'agit de la plus petite espèce du genre *Ostreopsis* bien connu en milieu tropical pour être un des organismes producteurs de palytoxines (redoutables toxines au pouvoir vasoconstricteur et capables de contaminer toute la chaîne alimentaire : crustacés, bivalves et poissons deviennent alors dangereux à la consommation). Cette espèce de l'Indo-Pacifique est arrivée en Méditerranée au début des années 1970, mais elle y est restée discrète jusqu'en été 2004, saison au cours de laquelle les premiers blooms ont été observés en Adriatique puis en Mer Egée. Depuis, l'expansion a été fulgurante et totalement inattendue par les spécialistes de la flore marine : blooms en Ligurie puis en Catalogne en 2005, enfin en France à Marseille (îles du Frioul) et à Toulon depuis 2006. Lors de ces pullulations massives, les algues habituellement benthiques¹ et épiphytes² forment une mousse à la surface de la mer. En cas de vent, les embruns constitués par cette mousse sont très irritants pour les humains les inhalant (irritation respiratoire pouvant aller jusqu'au bronchospasme, syndrome grippal associant fièvre, courbatures, myalgies, asthénie). En été 2005, plus de 180 personnes ont dû être prises en charge aux urgences

des hôpitaux de Gènes. Pour l'instant, on ne sait pas si la chaîne alimentaire de Méditerranée peut être contaminée par ces palytoxines (on parle d'ostreocines palytoxine-like), mais une publication récente (ALIGIZAKI K et al. *Toxicon* 2008;51(3):418-27.) démontre que les toxines produites en Mer Egée lors de blooms en 2006 et 2007 se sont bio-accumulées dans la chair des moules sans en modifier la mortalité et l'aspect. Ces moules sont alors toxiques pour les souris... Un réseau de surveillance associant l'Ifremer, l'InVS, les Ddass des départements côtiers, les Drass concernées et le CAP de Marseille a été mis en place dès 2007. Ce réseau est en alerte depuis fin juin 2008 car le premier bloom de la saison a été observé dans le Var, près de Fréjus où l'algue n'avait pas encore été signalée... Enfin, pour compliquer encore une situation délicate, une seconde espèce du sud-est asiatique, *Ostreopsis siamensis*, a été observée pour la première fois en 2005 en Méditerranée. Encore une fois, on ne sait pas comment elle est arrivée là, mais les spécialistes sont inquiets sur les capacités de production toxinique de cette seconde espèce...

En conclusion, il y a peu de temps encore le réchauffement climatique paraissait être une hypothèse de météorologistes que d'autres s'empressaient de nier en absence de preuves tangibles. Si ce débat n'est pas dans nos compétences, nous pouvons cependant souligner que ces problèmes émergents de migration des toxines naturelles sont désormais fréquents et ont un indéniable impact sur notre activité en toxicologie clinique quotidienne.

Luc de HARO

¹ vivant à proximité ou dans le fond marin.

² vivant sur des plantes.

XXVIII^e congrès EAPCCT, Séville, 6-9 mai 2008

Ce congrès européen a été riche en enseignements, notamment grâce aux nombreux cas cliniques qui y sont présentés. J'ai choisi de reprendre quatre présentations originales et bien documentées

• **Intoxication collective au bromure.** Le Pr ZILKER (Sleeping beauty disease-an outbreak of a neurological illness of unknown aetiology in Luanda province, Angola) du CAP de Munich a été consulté par l'OMS pour un problème d'apparition brutale d'une épidémie de somnolence inexplicable dans une région proche de Luanda, capitale de l'Angola. Ce toxicologue s'est rendu sur place pour mieux comprendre la situation. Entre le 18 octobre et le 15 novembre 2007, 371 patients ont été pris en charge dans un seul hôpital. Étrangement, les patients étaient presque exclusivement des femmes adultes du même village et leurs enfants en bas âge, d'où l'appellation donnée de « syndrome de la belle au bois dormant ». Le tableau clinique était identique pour tous les patients atteints : somnolence marquée, ataxie et troubles de l'équilibre, faiblesse musculaire, bradypnée. Il n'y avait par contre aucun signe d'atteinte neurologique périphérique. De surprenantes photographies de salles d'attente de l'hôpital avec de nombreuses personnes endormies couchées, assises et même debout ont été montrées. Toutes les étiologies infectieuses ont pu être écartées. Les possibilités analytiques sur place étant presque nulles, des prélèvements de sang et d'urine ont été envoyés à

Munich. Aucune molécule complexe n'a été retrouvée dans ces prélèvements, quand un biologiste eu l'idée toute simple de pratiquer un ionogramme sanguin impossible à effectuer sur place. Une hyperchlorémie est alors découverte, qui permet très vite de retrouver par déduction des taux très élevés de brome dans le sang (pseudohyperchlorémie par interférence avec la présence de bromures). L'enquête effectuée sur place permet alors d'incriminer un sac de bromure de sodium vendu par erreur à la place de chlorure de sodium dans le village concerné. Ce produit servait à saler le manioc et les aliments consommés au déjeuner par les femmes et les petits enfants du village. Les grands enfants scolarisés et les hommes adultes au travail n'étaient donc pas concernés par cette intoxication collective.

• **Intoxication par le GHB.** Un médecin de l'équipe du CAP de Sydney (GUNJA N *et al.* GHB poisoning from toy beads) est venu présenter les cas cliniques qui ont permis d'effectuer l'alerte sur le jouet « Bindeez ». Il s'agit de petites billes colorées qui sont placées sur une trame. En contact avec l'eau, ces billes se soudent les unes aux autres et forment ainsi des compositions créatives très prisées par les enfants. En Australie, dans les jours qui ont suivi la commercialisation de ce jouet, 2 enfants ont été intoxiqués : un garçon de 2 ans a été hospitalisé pour une somnolence marquée et une ataxie d'origine inexplicite. Le bilan toxique retrouve la présence de GHB dans les urines. Alors que l'enquête se déroule pour comprendre la présence de cette molécule chez ce garçon, une grande fille de 10 ans est hospitalisée pour convulsions puis coma après avoir ingéré 60 billes de ce jeu. La présence de GHB est aussi retrouvée chez elle. L'enquête permet alors de confirmer que le jour de son hospitalisation, le petit garçon jouait avec ces billes. Dès lors, l'analyse des billes démontre qu'en présence d'eau, elles libèrent du 1,4-butanediol qui est métabolisé chez l'homme en GHB. L'alerte est lancée et un troisième cas est documenté en Nouvelle Zélande. Le jouet est retiré du marché en quelques jours dans ces 2 pays, aussitôt suivi par les Etats-Unis. Le fabricant alerté retire alors son produit au niveau mondial.

• **Bromo-Dragonfly.** Les CAP de Stockholm et d'Oslo (PERSONNE M *et al.* Bromo-dragonfly, a life threatening designer drug) ont présenté leur expérience concernant le bromo-dragonfly (BDF). Il s'agit d'un dérivé amphétaminique utilisé depuis 2006 en fin de soirée récréative en Suède et en Norvège dans un but hallucinatoire. Ce produit est ainsi appelé car la formule développée de la molécule peut évoquer une libellule (dragonfly en anglais). Il semble qu'il existe une susceptibilité individuelle aboutissant chez certaines personnes qui ingèrent cette substance à une vasoconstriction sévère. Trois utilisateurs (2 en Suède et 1 en Norvège) ont été retrouvés mort quelques minutes à quelques heures après l'ingestion. Les données autopsiques ont été en faveur d'une ischémie myocardique brutale. Deux patients ont survécu à un tel syndrome : un jeune homme de 20 ans a présenté des signes de vasoconstriction 2 jours après sa première utilisation de BDF. Il a été hospitalisé au 6^{ème} jour pour d'importants problèmes ischémiques périphériques qui ont pu être traités par nifédipine. Un homme de 34 ans a été retrouvé dans le coma 17 heures après avoir ingéré de grandes quantités de

BDF. Il présente alors d'importants signes d'ischémie périphérique et une insuffisance rénale aiguë. Aucun des vasodilatateurs utilisés n'a permis la guérison, et plusieurs amputations de doigts et d'orteils ont été nécessaires. Nos collègues scandinaves insistent en conclusion sur l'utilisation récente et importante de cette molécule dans le nord de l'Europe, utilisation qui pourrait atteindre rapidement le sud du continent.

• **Ciguatera et grossesse.** Le CAP de Pavie (BUTERA R *et al.* Ciguatera poisoning in early pregnancy and severe visual impairment in the child: a case report) présente un cas clinique fort intéressant de troubles visuels sévères (nystagmus jusqu'à l'âge de 4 ans, photophobie, dyschromatopsie, diminution bilatérale de l'acuité visuelle inférieure à 1,5/10) chez un enfant né d'une mère de 33 ans ayant été victime d'une ciguatera sévère au premier trimestre de grossesse lors d'un voyage à Cuba après avoir mangé du barracuda. Les auteurs ne font aucun lien de causalité directe entre l'intoxication de la mère d'une part et l'atteinte oculaire d'autre part. Cependant, aucune autre étiologie n'a pu être retenue, et les auteurs insistent sur le fait que la littérature sur les effets tératogènes des ciguatoxines est pauvre : BAGNIS signale en 1995 que le risque d'avortement spontané chez les femmes polynésiennes exposées est plus élevé. Par ailleurs, des femmes exposées ponctuellement au second (1 seule publication) ou au troisième trimestre (1 seule publication) ont donné naissance à des enfants en bonne santé. Une seule exposition au cours du premier trimestre a été détaillée chez une femme australienne qui a donné naissance à un enfant ayant présenté des difficultés respiratoires non attribuées à l'intoxication marine. Les auteurs italiens insistent donc sur l'intérêt de surveiller l'évolution de la fonction visuelle chez les enfants nés de mères exposées aux ciguatoxines.

Luc de HARO

NOTES DE LECTURE

• **Impact des amalgames dentaires 1.** Cinq cent trente quatre (534) enfants âgés de 6 à 10 ans et porteurs d'au moins deux caries des dents postérieures ont été traités après tirage au sort, soit avec des amalgames dentaires, soit avec des résines, puis suivis pendant 5 ans. Le principal paramètre mesuré était le QI et aucun effet nocif du traitement par les amalgames n'a été mis en évidence (BELLINGER DC *et al.* *J Am Med Assoc* 2006;295:1775-83). Un objectif secondaire (mais important) de cette étude était d'évaluer les éventuelles répercussions rénales des traitements appliqués (BARREGARD L *et al.* *Environ Health Perspect* 2008;116:394-99). Le mercure (principal composant des amalgames dentaires) a des effets néphrotoxiques tubulaires et glomérulaires. Les effets tubulaires sont dépendants de la dose et ils n'ont été rapportés qu'à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux qui sont attendus chez les porteurs d'amalgames dentaires. Les précédentes études recherchant des signes de tubulopathie chez les porteurs d'amalgames sont négatives et celle-ci ne fait pas exception à la règle (les indicateurs d'effets tubulaires précoces utilisés ici étaient les concentrations urinaires d'alpha-1-microglobuline, de gamma-glutamyltranspeptidase et de N-acétylglucosaminidase, qui étaient mesurées périodiquement). Les effets toxiques glomérulaires ne

sont pas directement dépendants de la dose ; ils ont un mécanisme immunotoxique et dépendent de facteurs de sensibilité individuels ; ils n'avaient cependant jamais été reliés au port d'amalgames dentaires. Dans cette étude-ci, l'indicateur d'effet glomérulaire précoce employé était la microalbuminurie. Les concentrations urinaires moyennes d'albumine n'étaient pas différentes dans les deux groupes traités (amalgames/résines). En revanche, la prévalence de la microalbuminurie était significativement plus élevée chez les enfants porteurs d'amalgames (OR=1,8; IC 95%: 1,1-2,9). Dans la plupart des cas la microalbuminurie était transitoire, mais chez 10 porteurs d'amalgames et chez 2 témoins, elle a été observée successivement, 3 ans et 5 ans après le début de la surveillance. Ces résultats sont en faveur d'une toxicité glomérulaire du mercure des amalgames. Cependant, les auteurs recommandent avec raison de les interpréter avec prudence, car ce type d'effet n'a été observé dans aucune autre étude épidémiologique (dont une récente étude portugaise conduite avec une méthodologie très voisine de celle utilisée ici [DE ROUEN TA et al. *J Am Med Assoc* 2006;295:1784-92]).

• **Impact des amalgames dentaires 2.** Une nouvelle étude cas-témoin (MELCHART D et al. *Clin Toxicol* 2008;46:136-40) recherchant une association entre les plaintes imputées au port d'amalgames dentaires et la dose interne de mercure vient d'être publiée et comme les précédentes, elle est négative. Un groupe de 27 personnes porteuses d'amalgames et se plaignant de troubles divers imputés à ces amalgames a été comparé à 2 groupes de 27 témoins porteurs d'amalgames et sans amalgames dentaires. Les paramètres utilisés pour les comparaisons sont les concentrations de mercure inorganique dans les érythrocytes, le plasma, les urines et la salive. Les concentrations de mercure dans les différents milieux étaient significativement plus élevées chez les porteurs d'amalgames dentaires (qu'ils s'en plaignent ou non). Elles n'étaient pas différentes chez les porteurs d'amalgames avec et sans plaintes.

• **Arsenic et cancer.** La cancérogénicité de l'arsenic inorganique pour l'espèce humaine est certaine. L'association de l'exposition à cette nuisance au risque de carcinome épidermoïde cutané a été rapportée dès 1887 et le lien avec le risque de cancer bronchopulmonaire dès la fin des années 1940. Depuis, d'autres associations ont été établies avec les cancers de l'arbre urinaire et les tumeurs hépatiques (en particulier les angiosarcomes). Une publication récente (BENBRAHIM-TALLAA L et WAALKER MP. *Environ Health Perspect* 2008;116:158-64) réanalyse les données épidémiologiques disponibles relatives à l'association de l'exposition à l'arsenic avec le risque de cancer de la prostate. Une étude taïwanaise a montré une mortalité élevée par cancer de la prostate dans une zone géographique où l'eau de boisson était contaminée par l'arsenic ; le risque augmentait avec la concentration d'arsenic dans l'eau (CHEN CJ et al. *Lancet* 1988;1:414-15 ; WU MM et al. *Am J Epidemiol* 1989;130:1123-32). L'augmentation de la mortalité par cancer de la prostate à Taiwan, dans des zones géographiques où l'eau de boisson est contaminée par l'arsenic a été confirmée dans une étude indépendante (TSAI SM et al. *Arch Environ Health* 1999;54:186-93). Cette association a aussi été constatée dans une étude

conduite dans l'Utah (LEWIS DR et al. *Environ Health Perspect* 1999;107:359-65) qui montrait, en outre, une augmentation du risque avec l'exposition cumulée. Enfin, dans une étude australienne (HINDWOOD AL et al. *Int J Environ Health* 1999;9:131-41), l'incidence du cancer de la prostate était significativement augmentée dans les zones géographiques où la concentration d'arsenic dans le sol ou dans l'eau était élevée. Les données expérimentales disponibles ne permettent pas d'évaluation du risque de cancer de la prostate associé à l'exposition à l'arsenic. Les auteurs de la revue concluent à des preuves suffisantes d'un lien causal entre l'exposition à l'arsenic et le risque de cancer de la prostate, mais la lecture de leur analyse invite plutôt à conclure à des preuves limitées de cette association causale et à souhaiter que soient produites des données complémentaires, tant expérimentales qu'épidémiologiques, qui permettraient (au moins) de disposer d'arguments supplémentaires en faveur du caractère causal de l'association mise en évidence dans plusieurs études.

• **Insecticides anticholinestérasiques et asthme.** Dans une étude transversale, 702 (2,7%) des 25 814 femmes d'une cohorte d'agricultrices ont rapporté une maladie asthmatique apparue après l'âge de 19 ans ; 282 étaient atopiques. Le fait d'avoir passé son enfance dans une ferme avait un effet protecteur contre l'asthme atopique (OR=0,55; IC95%: 0,43-0,70) et à un moindre degré, contre l'asthme non atopique (OR=0,83; IC95%: 0,68-1,02). Chez les atopiques (et seulement chez elles) l'exposition à des pesticides était un facteur de risque de maladie asthmatique (OR=1,46; IC95%: 1,14-1,87) et ce risque était surtout marqué en cas d'utilisation de divers insecticides anticholinestérasiques (HOPPIN JA et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:11-8). Cette association doit être interprétée prudemment. En première intention, l'hypothèse la plus plausible est l'induction par l'exposition aux anticholinestérasiques d'un bronchospasme cliniquement symptomatique chez des individus déjà porteurs d'une hyperréactivité bronchique, du fait de leur atopie.

• **Fumée de soudure et cancer.** Une récente étude danoise (RATH-SORENSEN A et al. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:379-86) montre des excès de risque de cancer bronchopulmonaire modérés dans des cohortes de soudeurs sur acier inoxydable (n=3 085) et sur acier doux (n=1 454). Pour les premiers, l'excès de risque n'est pas statistiquement significatif (OR=1,15; IC95%: 0,78-1,60) mais il augmente avec l'exposition cumulée. Pour les seconds, l'excès de risque est statistiquement significatif (OR=1,59; IC95%: 1,14-2,16), mais il n'augmente pas avec l'exposition. Une vingtaine d'études épidémiologiques antérieures ont également montré un excès de risque de cancer bronchopulmonaire chez les soudeurs. Jusqu'à un passé récent, l'hypothèse dominante pour expliquer cet effet cancérogène des fumées de soudure consistait à incriminer le nickel hydrosoluble et/ou le chrome hexavalent présents dans les fumées. Cependant selon cette hypothèse, l'effet carcinogène des fumées de soudure sur acier inoxydable devrait être plus marqué que celui des fumées d'acier doux. Ce n'est pas ce qui est constaté dans cette étude et dans plusieurs autres publiées antérieurement. C'est peut être que la forme physique des particules inhalées et pas seulement leur nature chimique est déterminante.

Les fumées de soudure sont constituées de particules de taille majoritairement nanométrique (< 0,1 µm). Des études expérimentales sur d'autres matériaux (par exemple le dioxyde de titane et le noir de carbone) montrent un effet cancérigène plus marqué des nanoparticules quand elles sont comparées aux particules inhalées de taille micrométrique. C'est la surface totale des particules inhalées qui semble être le principal élément déterminant des effets pathogènes. Dans cette étude danoise, cela pourrait expliquer l'absence de corrélation entre la dose cumulée et le risque chez les soudeurs sur acier doux : en effet la dose cumulée est ici le produit de la concentration atmosphérique de particules (en masse par volume) par la durée de l'exposition ; elle ne tient pas compte de la taille des particules.

• **Lipid rescue et cardiotoxiques.** L'administration intraveineuse d'une émulsion lipidique a rapidement corrigé les effets cardiotoxiques et neurotoxiques d'anesthésiques locaux. Plusieurs cas ont fait l'objet de publications et les premiers ont été commentés dans ces colonnes. Le mode d'action de ce traitement spectaculairement efficace est le déplacement des anesthésiques lipophiles de leurs sites d'action. La connaissance de ce mécanisme a conduit à essayer la perfusion d'émulsions lipidiques dans des intoxications par d'autres composés lipophiles et des publications attestent aujourd'hui l'intérêt de cette thérapeutique pour le traitement des intoxications par le bupropion (SIVIANI AJ *et al. Ann Emerg Med* 2008;51:449-50) et expérimentalement pour celui des intoxications par la clomipramine (HARVEY M *et al. Ann Emerg Med* 2007;49:178-85) et le vérapamil (BANIA T *et al. Acad Emerg Med* 2007;14:105-11). L'enthousiasme des promoteurs de cette nouvelle thérapeutique et l'abondance des publications sont tels qu'un site internet vient d'être créé qui rassemble toutes les informations disponibles sur cette nouvelle proposition thérapeutique (<http://lipidrescue.com>). Il est régulièrement mis à jour.

• **Aluminium et troubles cognitifs.** Au cours des 15 dernières années, une quinzaine d'études épidémiologiques ont montré une altération des fonctions supérieures associée à l'exposition professionnelle à l'aluminium et dans plusieurs d'entre elles, il existait une corrélation négative entre l'intensité ou la durée de l'exposition et les performances obtenues dans divers tests psychométriques. Cependant, plusieurs autres études publiées sont négatives. Une méta-analyse récente (MEYER-BARON M *et al. Neurotoxicol* 2007;28:1068-78) confirme l'existence d'une altération des performances intellectuelles (attention, mémoire, performances psychomotrices, coordination visuomotrice) associée à l'exposition professionnelle à l'aluminium ; la corrélation avec l'exposition, mesurée par la concentration urinaire de l'aluminium, est en faveur d'un lien causal. Le seuil au-delà duquel un impact sur les performances cognitives est détectable est de 135 µg/L. Il y a également des preuves limitées d'une association avec la durée de l'exposition.

• **Fomépipazole per os.** Une étude conduite chez des volontaires sains (MARRAFFE J *et al. Clin Toxicol* 2008;46:181-86) a montré que la cinétique du fomépizole (15 mg/kg) est la même par voies orale et intraveineuse. Par la première, la biodisponibilité est de 100%. Le seul inconvénient de l'utilisation de la voie

orale dans cette étude a été le mauvais goût de la préparation injectable qui a été également ingérée ; il a été signalé par tous les volontaires. Il reste à vérifier que cette équivalence pharmacocinétique persiste quand le fomépizole est utilisé pour traiter une intoxication par l'éthylène glycol ou le méthanol. Rappelons cependant que dans la première série de cas d'intoxication aiguë par l'éthylène glycol traités avec succès par le fomépizole, c'est la voie orale qui était employée (BAUD FJ *et al. J Toxicol Clin Toxicol* 1987;24:463-83) et que Ph HANTSON *et al. (Int Care Med* 1999;25:528-31) ont également traité avec succès deux cas d'intoxication par le méthanol, en administrant le fomépizole par voie orale.

• **Arsenic et fonction érectile.** L'hypertension artérielle, le diabète et l'athéromatose étant des facteurs de risque de dysfonction érectile et d'assez nombreuses études épidémiologiques ayant établi l'existence d'une association probablement causale entre l'exposition à l'arsenic inorganique et les risques de diverses maladies cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle, le diabète et l'athéromatose, une équipe taïwanaise a recherché un lien entre l'exposition à l'arsenic et le risque de dysfonction érectile dans une cohorte de 177 hommes âgés d'au moins 50 ans recrutés dans 3 hôpitaux : 66 exposés (vivant dans une zone où la concentration de l'arsenic dans l'eau de boisson était au moins égale à 50 µg/L) et 111 non exposés (consommant une eau contenant moins de 50 µg/L d'arsenic (HSIEH FI *et al. Environ Health Perspect* 2008;116:532-36). La fonction érectile était évaluée par un questionnaire standardisé et des dosages hormonaux ont été réalisés. Une dysfonction érectile a été diagnostiquée chez 83% des exposés et 67% des non-exposés. L'excès de risque associé à l'exposition à l'arsenic restait significatif après ajustement sur l'âge, le tabagisme, les antécédents de diabète, d'hyper-tension et de maladie cardiovasculaire (OR=3,4, IC95%: 1,1-10,3), tous dysfonctionnements confondus ; OR=7,5; IC95%: 1,8-30,9 pour les dysfonctionnements sévères). L'ajustement sur les antécédents de diabète, de maladie hypertensive et de maladie cardiovasculaire ne fait pas disparaître l'association de l'exposition à l'arsenic, alors que l'hypothèse de départ était que ces complications de l'intoxication arsenicale chronique étaient à l'origine de la dysfonction érectile. Cela indique que l'association observée a une autre cause. Les concentrations circulantes de testostérone totale et libre sont significativement plus faibles dans le groupe des individus exposés. Les auteurs proposent que ce soit une partie de l'explication. Toutefois, l'excès de risque associé à l'exposition à l'arsenic persiste quand la concentration circulante de testostérone libre est incluse dans l'analyse multivariée. Cela conduit les auteurs à faire quelques autres hypothèses étiologiques courageuses. Cependant, le lecteur curieux s'interroge sur le mode de recrutement des personnes vivant en zone exposée (en zone non exposée, les participants ont été recrutés au cours d'examen de santé justifiés par des problèmes indépendants de l'étude) : 5 146 personnes ont été contactées pour participer à l'étude, 1 318 se sont portées volontaires parmi lesquelles 300 ont été tirées au sort et 66 finalement incluses ; les auteurs n'indiquent pas l'information donnée lors de l'invitation initiale (ni le mode de sélection des 66/300 exposés).

Si les personnes contactées ont été informées du but de l'étude, il est attendu que celles souffrant d'une dysfonction érectile sans cause identifiée se soient plus facilement portées volontaires. Cela expliquerait la prévalence très élevée de la dysfonction érectile en zone exposée et rendraient ininterprétables les résultats obtenus. Certaines particularités de la population exposée évoquent, de fait, un biais de recrutement : ainsi, les prévalences de l'hypertension artérielle et du diabète sont plus faibles en zone d'endémie arsenicale, alors que c'est le contraire qui est attendu.

• **Arsenic et cardiotoxicité.** L'intoxication aiguë ou subaiguë par l'arsenic peut se compliquer de troubles de la conduction, de la repolarisation et de l'excitabilité cardiaques. Un allongement de l'espace QT pouvant se compliquer de torsades de pointes a été, en particulier, rapporté chez les patients atteints de leucémie aiguë à promyélocytes et traités par le trioxyde d'arsenic. Ce n'était pas une complication connue de l'intoxication chronique par les dérivés inorganiques de l'arsenic. C'est chose faite : dans une étude récemment publiée (*MUMFORD JL et al. Environ Health Perspect 2007; 115:690-94*), les électrocardiogrammes de 313 personnes résidant dans une région de la Mongolie intérieure où l'eau de boisson est contaminée par l'arsenic ont été analysés. La cohorte a été stratifiée en 3 groupes, en fonction de la concentration d'arsenic dans l'eau : faible ($< 21 \mu\text{g/L}$), moyenne ($100\text{-}300 \mu\text{g/L}$) ou forte ($430\text{-}690 \mu\text{g/L}$). Le QT corrigé (QTc) était considéré allongé quand il était au moins égal à 0,45 secondes. Les prévalences des QTc longs étaient respectivement de 3,9, 11,1 et 20,6% dans les groupes faiblement, moyennement et fortement exposés ($p < 0,0001$).

• **Paracétamol et malformation.** Une équipe danoise a comparé les risques de malformation chez les enfants de 26 424 femmes qui avaient consommé du paracétamol pendant le premier trimestre de leur grossesse et chez ceux de 61 778 autres mères, non exposées (*REBORDOSA C et al. Am J Obst Gynecol 2008;198:178.e1-e8*). Dans l'ensemble de la cohorte de 88 142 enfants, 3 784 (4,3%) étaient porteurs de 5 847 malformations. Toutes malformations confondues, le risque d'anomalie congénitale n'était pas associé à la prise de paracétamol (OR=1,01; IC95%: 0,93-1,08) ou à sa durée. Le risque d'un seul type de malformation (kystes et fistules des sinus de la face) était augmenté en cas d'exposition au paracétamol pendant le premier trimestre de la grossesse (OR=2,15; IC95%: 1,17-3,95), mais en raison des nombreuses associations recherchées, ce résultat pourrait n'être que le fait du hasard et cette faible augmentation de la prévalence (0,08% chez les exposés, 0,04% chez les témoins) nécessite d'être confirmée par d'autres études. Cette étude-ci a de nombreuses qualités (en particulier, sa puissance élevée et la collecte prospective des informations sur la consommation de paracétamol) mais elle a aussi le défaut de n'avoir pas pris en compte les éventuelles malformations observables chez les enfants morts nés et sur les fœtus expulsés du fait d'un avortement spontané ou provoqué.

• **Carboxypeptidase et méthotrexate.** Les surdosages en méthotrexate peuvent être responsables de complications (rénales, hématologiques,

hépatiques, digestives...) sévères et parfois létales. Classiquement, ils sont traités par une hyperhydratation, une alcalinisation des urines et l'administration d'acide folinique. En cas de surdosage massif, cependant, ces mesures sont insuffisantes et d'autres mesures thérapeutiques ont été proposées : diverses méthodes d'épuration extra-rénale (l'intoxication aiguë par le méthotrexate est une bonne indication théorique de l'épuration extra-rénale : faible volume de distribution du médicament, liaison avec les protéines de seulement 50%, mais en pratique les essais réalisés se sont révélés médiocrement efficaces, au moins cliniquement, probablement en raison d'une mise en œuvre trop tardive) et plus récemment la carboxypeptidase.

Celle-ci est une enzyme qui convertit le méthotrexate en acide 4-déoxy-4-amino-N-méthylptéroïque (DAMPA) inactif et en glutamate. Administrée par voie intraveineuse, elle diminue la concentration sanguine de méthotrexate de 98% en 15 minutes. Elle est disponible en France, dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation. Un des inconvénients majeurs de ce nouveau traitement est son coût : il est d'environ 28 000 € pour un adulte de 70 kg. La Société française du cancer propose les indications suivantes du traitement des surdosages en méthotrexate par la carboxypeptidase : 1) altération de la fonction rénale (créatininémie $> 1,5 \text{ N}$ ou clairance de la créatinine $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 2) méthotrexatémie $> 10 \mu\text{M}$ à H_{36} , ou $> 5 \mu\text{M}$ à H_{42} , ou $> 3 \mu\text{M}$ à H_{48} . Une équipe tourangelle a revu une série de 301 cures de méthotrexate et identifié 20 d'entre elles qui auraient justifié un traitement par carboxypeptidase, selon les critères ci-dessus (*BLASCO H et al. Thérapie 2008;63: 19-28*). Aucune d'entre elles ne correspondait à un surdosage massif. Dans les 20 cas, les malades ont reçu les thérapeutiques classiques et seulement 7 d'entre eux (35%) ont développé des complications sévères ; aucun décès et aucune complication irréversible n'a été imputable au méthotrexate. Dans leur discussion, les auteurs proposent de limiter l'indication de la carboxypeptidase aux cas de surdosage pour lesquels la concentration plasmatique du médicament est supérieure à $10 \mu\text{M}$ à H_{48} . Cette recommandation reprise d'une précédente revue de la littérature (*WIDEMANN B, ADAMSON PC. Oncologist 2006;11:694-703*), n'est pas justifiée par les données présentées. Ce qui ressort clairement des propriétés toxicocinétiques et toxicodynamiques du méthotrexate, c'est que le traitement des surdosages par la carboxypeptidase (et/ou l'épuration extra-rénale) est probablement d'autant plus efficace qu'il est entrepris précocement. Les indications théoriques les moins discutables de la carboxypeptidase sont probablement les cas de surdosage massif (liés à une erreur de calcul dans la dose à administrer d'un ou plusieurs ordres de grandeur), après administration intraveineuse ou intrathécale.

• **Paracétamol et hypokaliémie.** L'étude rétrospective de 155 cas d'intoxication aiguë par le paracétamol a montré une corrélation entre la paracétamolémie à H_4 et la diminution de la kaliémie au cours des heures suivantes. Chez les patients dont la paracétamolémie à H_4 était supérieure à 200 mg/L ($m=283\pm 9 \text{ mg/L}$), la diminution de la kaliémie était en moyenne de $0,5 \text{ mmol/L}$. Cet effet modéré a été confirmé dans l'étude prospective de 41 cas qui a permis de

l'expliquer en montrant une augmentation dose-dépendante de la kaliurèse au cours des premières heures de l'intoxication. Cet effet kaliurétique transitoire du paracétamol en surdosage résulte probablement de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (PAKRAVAN N et al. *Br J Pharmacol* 2007;64:824-32).

• **Phtalates et imprégnation des enfants.** Les phtalates sont des agents chimiques très largement utilisés dans de nombreuses applications. Plusieurs d'entre eux sont toxiques pour le développement fœtal et/ou la fertilité. Une équipe américaine a mesuré 9 métabolites de phtalates dans les urines de 163 enfants nés entre 2000 et 2005 et les résultats de ces recherches ont été corrélés à l'utilisation de produits d'hygiène corporelle au cours des 24 heures précédentes. Au moins 7 métabolites étaient détectables chez 81% des enfants et au moins 1 métabolite était présent dans les urines de tous. Les plus souvent détectés sont les phtalates de monobutyle (MBP ; 99%) et de monoéthyle (MEP ; 98%) et les moins souvent présents étaient les phtalates de monoéthylhexyle (MEHP) et de monométhyle (MMP) qui étaient cependant mesurables chez respectivement 76% et 66% des enfants. Les autres métabolites mesurés étaient les phtalates de monocarboxypropyl (MCP), de monobenzyle (MBzP), de monoisobutyle (MiBP), de monoéthylhydroxohexyle (MEHHP) et monoéthylcétohexyle (MECHP) détectés chez 83 à 94% des enfants. L'analyse multivariée a montré une association des concentrations urinaires de MEDP et MMP à l'emploi de lotion au cours des 24 heures précédentes, de celle de MiBP à l'utilisation de poudre et de celle de MMP à l'emploi de shampooing. Les associations étaient plus fortes chez les plus jeunes des enfants. Le nombre de métabolites détectables et leurs concentrations augmentent avec le nombre de produits d'hygiène corporelle utilisés. (SATHYANARAYANA S et al. *Pediatrics* 2008;121:e260-e268).

• **Asthme et ginseng.** La mode de la phytothérapie a fourni à la pharmacovigilance un grand nombre d'observations d'effets indésirables toxiques et allergiques. Elle est également pourvoyeuse de pathologies professionnelles. Un cas d'asthme allergique au ginseng, confirmé par des prick-tests positifs et la mise en évidence d'IgE spécifiques, vient d'être rapporté chez une femme de 34 ans, travaillant pour un grossiste (KIM KM et al. *J Korean Med Sci* 2008;23:232-35) et simultanément, 5 cas d'eczéma de contact à des huiles essentielles ont été décrits chez un naturopathe, 2 masseuses, un physiothérapeute et un réflexologue (TRATTNER A et al. *Contact Dermatitis* 2008;58:282-84).

• **Ingestion d'objet en plomb.** Une publication récente rapporte un cas d'élévation de la plombémie à 550 µg/L après l'ingestion de plombs de pêche (SCOTT ST CLAIR W, BENJAMIN J. *Clin Pediatr* 2008;47:66-70) et recense les cas publiés antérieurs d'ingestion de corps étrangers en plomb. Elle montre que la dissolution et l'absorption du plomb sont variables mais qu'elles peuvent être importantes, entraîner une forte élévation de la plombémie et parfois des complications sévères, ce qui justifie une surveillance systématique clinique, radiologique et biométriologique des enfants qui ont ingéré un objet de plomb.

• **Alcool, stéatose et CYP2E1.** Une intéressante étude chinoise (LU Y et al. *Hepatology* 2008;47:1483-94)

vient de montrer que chez la souris, la stéatose hépatique induite par l'alcool était dépendante du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) : l'administration orale répétée d'alcool induit une stéatose hépatique chez les souris non génétiquement modifiées, mais pas chez celles qui sont dépourvues de CYP2E1 ; la coadministration de chlorméthiazole (inhibiteur du CYP2E1) a un effet protecteur chez les premières ; l'introduction (par un adénovirus) de CYP2E1 chez les secondes, fait apparaître une stéatose hépatique macrovésiculaire associée à la prise d'alcool. C'est intéressant en soi, mais pas seulement : l'éthanol est un fort inducteur du CYP2E1, mais ce n'est pas le seul ; la stéatohépatite non alcoolique est une maladie fréquente (en Amérique du nord 18,5% des obèses et 2,7% des individus qui ne le sont pas, en sont atteints) ; c'est une maladie potentiellement grave (elle peut évoluer vers la fibrose et la cirrhose) : on a identifié des causes nutritionnelles et métaboliques de la stéatohépatite non alcoolique ; mais on soupçonne des causes environnementales ; de fait, d'assez nombreux agents chimiques sont inducteurs du CYP2E1.

• **CO issu d'acide sulfurique et formique.** Une publication chinoise rapporte un cas de suicide par le monoxyde de carbone utilisant un procédé inhabituel. Cet homme de 26 ans est en effet mort après avoir volontairement mélangé dans sa chambre 2,5 L d'acide formique à 2,5 L d'acide sulfurique. Il a perdu conscience très rapidement et était mort à l'arrivée des secours. Sa carboxyhémoglobémie n'a pas été mesurée, mais celle de son père qui avait également perdu connaissance en pénétrant dans la chambre était de 45,8% et celle de sa mère exposée indirectement et qui ne se plaignait que de céphalées et de sensations vertigineuses était de 23% (YANG CC et al. *Clin Toxicol* 2008;46:287-89). Les chimistes savent que le mélange d'acide formique et d'acide sulfurique dissocie l'acide formique en monoxyde de carbone et en eau, mais c'est une cause rare d'intoxication oxycarbonée. Il semble que seulement deux autres cas soient publiés... par des médecins légistes : la carboxy-hémoglobémie du premier était de 90% (WEHR K, SCHAFFER A. *Arch Kriminol* 1987;180:155-60) ; celle du second était de 64% (PRAHLOW JA, DOYLE BW. *Am J Forensic Med Pathol* 2005;26:177-80).

• **ISRS chez les moins de 18 ans.** En juin 2003, la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (l'Afssaps britannique) a contre-indiqué la prescription d'antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS) chez les personnes de moins de 18 ans. Cette décision était basée sur la revue des résultats d'essais thérapeutiques montrant une augmentation des risques d'idées et de conduites suicidaires chez les individus jeunes, traités par ces médicaments. Des décisions semblables ont été prises dans plusieurs autres pays dont les Etats-Unis. Une étude américaine vient de montrer que l'incidence des suicides chez les 5-19 ans, qui avait régulièrement chuté de 4,4 à 2,8 pour 100 000 entre 1988 et 2003, a réaugmenté en 2004 à 3,2 pour 100 000 (GIBBONS RD et al. *Am J Psychiatry* 2007;164:1356-63). Une étude britannique montre une nette diminution de la prescription des antidépresseurs chez les 12-19 ans après 2003 sans modification concomitante de l'évolution de l'incidence des morts par suicide chez les 12-17 ans en Angleterre et au Pays de Galles et des tentatives de suicide dans la même tranche d'âge, en

Angleterre : de 1993 à 2005 les morts par suicide ont diminué annuellement de 3,9% chez les garçons et de 3% chez les filles, alors que les hospitalisations pour tentative de suicide augmentaient annuellement de 1,1% chez les premiers et de 5,7% chez les secondes, sans effet décelable des modifications des habitudes de prescription des antidépresseurs (WHEELER BW et al. *Br Med J* 2008;336:542-45).

• **Tricholoma equestre et rhabdomyolyse.** La prise répétée de *Tricholoma equestre* a été à l'origine de plusieurs cas de rhabdomyolyse sévère en France et en Pologne. En 2005, une équipe finlandaise avait montré que l'administration de 9 g/kg/j (en poids sec) pendant 5 jours de *Tricholoma equestre* à des souris entraînait une augmentation modérée de l'activité de la CPK sérique (NIEMINEN P et al. *Food Chem Toxicol* 2005;43:133-38) et un effet semblable était observé avec d'autres champignons comestibles. La même équipe finlandaise a poursuivi ses expériences, en administrant 12 g/kg/j de champignons fraîchement congelés, pendant 28 jours (NIEMINEN P et al. *Food Chem Toxicol* 2008;46:781-86). Ces doses énormes n'ont produit qu'une faible élévation de l'activité de la CPK (1,5N), de la CPK-MB (1,5N) et de la bilirubinémie (1,5N), sans anomalie histologique musculaire ou hépatique associée. En revanche, il existait un infiltrat lymphocytaire de la graisse péricardique chez les

animaux traités.

• **Vert de malachite et méthémoglobinémie.** Le vert de malachite est utilisé pour le traitement des maladies parasitaires et fongiques des poissons d'aquarium. Il est conditionné en solutions faiblement concentrées. C'est un colorant organique dérivé d'amines aromatiques. Un premier cas d'intoxication aiguë symptomatique vient d'être rapporté chez un enfant de 3 ans (17 kg) qui a présenté une méthémoglobinémie à 50,6% après l'ingestion de 60 mL d'une solution à 0,075% (45 mg). Elle a guéri après une perfusion de 2 mg/kg de bleu de méthylène (SPILLER H et al. *Clin Toxicol* 2008;46:320-21).

• **Zopiclone et méthémoglobinémie.** Une équipe chinoise a rapporté 2 cas de méthémoglobinémie après une ingestion massive de zopiclone (750 mg dans un cas, 1000 à 1500 mg dans l'autre). La méthémoglobinémie maximale a été de 23,8% dans le premier cas et de 10,4% dans le second. Les auteurs font l'hypothèse de la responsabilité de métabolites mineurs, aminés; cela expliquerait que cette complication n'ait pas été rapportée antérieurement, car elle impliquerait une prise massive (FUNG MT et al. *Clin Toxicol* 2008;46:167-70).

Robert GARNIER

AGENDA

• **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 : com@imtssa.fr

• **EUROTOX, 5-8 octobre 2008, Rhodes (Grèce), 45^e Congress of the European Societies of Toxicology**

Thème : From toxins to omics: health, safety and well-being

Contact : <http://www.eurotox2008.org>

• **SFMU, 7-9 octobre 2008, Toulouse, Journées Scientifiques de la Société Française de Médecine d'Urgence (avec la participation de membres de la STC)**

Thème : Urgences toxicologiques

Contact : <http://www.urgence-pratique.com/5actufc/Congr/progsfmu.pdf>

• **STC, SFTA et SMTCA, 16-18 octobre 2008, Essaouira, Maroc (cf. encadré)**

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

Thème : Nanotechnologies - Evaluation du risque toxique

Contact : www.sftox.com

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

Thème : Toxines et fonctions cholinergiques neuronales et non neuronales.

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

Contact : l.labat@chru-lille.fr

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

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

• **XII^e International Congress of Toxicology, 10-15 juillet 2010, Barcelone**

Contact : <http://gestion.pacifico-meetings.com/www/iutox2010/>

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI

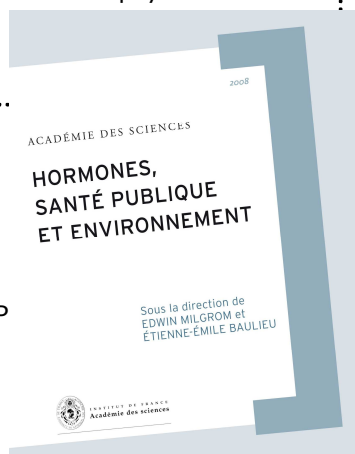
**STC, 46^e congrès
16-18 octobre 2008, Essaouira, Maroc**
**Congrès mixte international de toxicologie :
Société Marocaine de Toxicologie Clinique
et Analytique (SMTCA)
Société de Toxicologie Clinique
Société Française de Toxicologie Analytique**

Thèmes

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

Publications

"Hormones, santé publique et environnement"
Rapport sur la science et la technologie n°28, Éditions EDP Sciences,
Avril 2008, 39,00 €.



Le prochain numéro d'Infotox paraîtra vers décembre 2008