Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org **n°29 - DÉCEMBRE 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. FLESCH (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
J. DESCOTES, F. FLESCH,
N. FOUILHÉ SAM-LAÏ.
R. GARNIER, P. SAVIUC

Sommaire

Edito 1
Notes d'Essaouira 2
Notes de lectures 4
Agenda 8
Vie de l'association 8

Bloc Notes

Assemblée générale STC
jeudi 2 avril 2009 à 18 h
à Toulouse

Edito

Le Journal Électronique de Toxicologie est né

Le premier numéro du **Journal Électronique de Toxicologie**, seule revue généraliste de toxicologie en langue française, est accessible à l'adresse suivante : htpp://www.jtox.fr.

Le premier objectif de *jtox.fr* est d'offrir à tous les toxicologues francophones, sans exclusive, un espace dédié à la publication de leurs travaux : observations et résultats originaux, notes techniques, conclusions d'enquêtes, mises au point à partir de la littérature, hypothèses et commentaires, concernant la toxicologie expérimentale, clinique ou médicale, analytique, réglementaire, environnementale, et aussi les effets indésirables des médicaments et la pharmacovigilance, les abus et mésusages, l'addictovigilance, l'évaluation de risque, la sécurité au travail, la pollution… Pour que ces publications ne restent pas ignorées parce que rédigées en français, chacune comportera un résumé détaillé en anglais pour assurer aux lecteurs non francophones un accès à cette information.

Le second objectif de *jtox.fr* est d'assurer un rôle de formation. Ses pages seront ouvertes à tous les documents pédagogiques : mises au point, cours ou présentations portant sur tous les aspects de la toxicologie, qui deviendront ainsi plus facilement accessibles.

Le troisième objectif est de favoriser la communication entre les toxicologues. Il assurera la diffusion gratuite de toute information pertinente que l'on voudra lui confier : annonces, résumés et comptes-rendus de réunions scientifiques ou congrès, analyses de livres ou autres média, textes réglementaires, appels d'offre et offres d'emploi…

Le *jtox.fr* est un journal exclusivement électronique. Son contenu est accessible à tous ; il peut être téléchargé et diffusé gratuitement à condition de ne pas en modifier le contenu. La soumission et la publication de tout document sont également gratuites. Ce n'est pas pour autant que la qualité de son contenu sera négligée. Tout document sera soumis à une analyse critique anonyme préalable : l'avis d'experts indépendants sera systématiquement sollicité et ils constitueront le comité scientifique dont la composition sera régulièrement mise à jour sur le site du journal. En raison du procédé technique mis en place, un strict respect des instructions aux auteurs est indispensable. Tout manquement conduira à un rejet automatique.

Le *jtox.fr* est un outil mis à disposition de tous, dont le succès dépendra entièrement de votre soutien et de votre contribution active. Ce premier numéro n'est qu'un prototype éminemment perfectible. La parution de nouveaux numéros sera envisageable pour autant que des articles, documents pédagogiques, informations pertinentes seront soumis pour publication. Alors, à vos plumes et vos claviers d'ordinateur !

Professeur Jacques Descotes
Centre antipoison
Centre de Pharmacovigilance
Hospices Civils et Université de Lyon
jacques-georges.descotes@chu-lyon.fr

47e congrès de la
Société de Toxicologie Clinique
2-3 avril 2009
à Toulouse

46e Congrès de la STC, 16 - 18 octobre 2008, Essaouira

• **Raticide anticholinestérasique**. H. REZK-KALLAH *et al.* ont rapporté une série de 152 cas d'intoxication par le Rat Killer strong® (un raticide distribué illégalement en Algérie) hospitalisés dans leur CHU entre 2006 et 2007. Les signes observés conjuguaient un syndrome muscarinique et un syndrome nicotinique. La mesure de l'activité de la butyrylcholinestérase plasmatique a confirmé l'intoxication par un anticholinestérasique et l'analyse du raticide a montré qu'il contenait de l'aldicarbe. Malgré l'interdiction de cette préparation, sa distribution n'a pas pu être interrompue en Algérie et de nouveaux cas d'intoxication continuent d'être observés (*Intoxications aiguës à l'aldicarbe (Rat-Killer strong®) : à propos de 152 cas admis en milieu hospitalier, Service de Pharmacologie et de toxicologie du CHU d'Oran*).

• **Huile de cade**. S. ACHOUR *et al.* ont rapporté 2 cas graves d'intoxication aiguë par l'huile de cade. Le premier concernait un nouveau-né de 40 jours traité par application cutanée étendue d'huile de cade, pour une dermatite séborrhéique. Trente minutes après l'application, sont survenues une perte de connaissance et une hypotonie. A l'arrivée en milieu hospitalier on a constaté un coma, un œdème aigu pulmonaire et une insuffisance rénale. L'enfant est rapidement décédé malgré une réanimation symptomatique. La deuxième intoxiquée est une femme de 30 ans qui a ingéré un demi-verre d'huile de cade pour traiter des céphalées. Dans l'heure qui a suivi, elle s'est plainte d'épigastralgies, d'une aggravation des céphalées et de sensations vertigineuses, puis des myoclonies sont apparues. Lors de la prise en charge médicale, on a observé une hypotension artérielle (PAS : 80 mm Hg) et une détresse respiratoire. Le lendemain est apparu un ictère révélant une hémolyse qui s'est compliquée d'une insuffisance rénale oligo-anurique et d'une acidose métabolique. Les troubles hémodynamiques se sont aggravés, entraînant le décès de l'intoxiquée. L'huile de cade est le produit de la distillation des branches de *Juniperus oxycedrus* ; elle est principalement constituée d'hydrocarbures terpéniques et de phénols qui expliquent les troubles observés (*Intoxication mortelle par* Juniperus oxycedrus *L. ; à propos de 2 cas, CAP de Rabat*).

• **Cadmium et analytique**. La concentration urinaire du cadmium est le meilleur indicateur de la dose interne du métal. Elle est très fortement corrélée à sa concentration dans le rein qui est le principal organe cible. Pour la surveillance des expositions environnementales au cadmium, il est nécessaire de disposer de méthodes de mesures sensibles, les concentrations urinaires en population générale étant voisines de 0,2 µg/L. Une étude multicentrique française (13 laboratoires) a comparé les performances de la spectrométrie d'absorption atomique (SAAE) et de la torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS). La limite de quantification était comprise entre 6 et 46 ng/L (selon la méthode de calcul employée) en ICP-MS et de 0,16 µg/L en SAAE. Globalement, l'ICP-MS est supérieure à la SAAE. Les coefficients de variation encore élevés en ICP-MS peuvent certainement être améliorés (*Labat L* et al. *Approche analytique de la mesure de la limite de quantification du cadmium urinaire : étude multicentrique. Groupe de travail SFTA*).

• **Plomb et système reproducteur**. Une équipe algérienne a montré une nouvelle fois la toxicité du plomb pour le système reproducteur masculin. Dans leur groupe de 44 salariés exposés au plomb, ceux dont la plombémie dépassait 400 µg/L avaient un compte de spermatozoïdes, un volume des éjaculats et une concentration plasmatique de testostérone significativement plus faibles, des concentrations plasmatiques de FSH, LH et prolactine significativement plus élevées que les paramètres correspondants mesurés chez ceux dont la plombémie était inférieure à 400 µg/L. Ce sont des constatations déjà rapportées par d'autres auteurs. L'originalité de ce travail est qu'il semble indiquer une poursuite de la corrélation des effets observés avec la plombémie en deçà du seuil de 400 µg/L (*Boukerma Z, Exposition chronique au plomb inorganique : action sur le système reproducteur de l'homme, Département de médecine du travail, Université Ferhat Abbas*).

• **Plomb et anémie**. La plombémie est l'indicateur utilisé pour l'évaluation de la dose interne des enfants exposés au plomb et détermine les modalités de la prise en charge médicale ; une plombémie au moins égale à 100 µg/L caractérise le saturnisme infantile qui est une maladie à déclaration obligatoire. Le plomb sanguin est principalement (> 98 %) intra-érythrocytaire. En France, les enfants intoxiqués par le plomb sont également souvent atteints d'une anémie ferriprive. Cette triple constatation a conduit N. NIKOLOVA *et al.* à proposer un ajustement de la plombémie sur le taux d'hémoglobine. L'application de cet ajustement aurait conduit à 820 déclarations de maladie obligatoire supplémentaires, entre 1992 et 2006 (*Intérêt de la correction de la plombémie par la concentration d'hémoglobine, CAPTV de Paris*).

• **Plomb au Sénégal**. Une équipe sénégalaise (*Lam Faye* et al. *Récupération de plomb et saturnisme à Ngagne Diaw, Sénégal. CAP de Dakar*) a rapporté une épidémie d'intoxications par le plomb, découverte en janvier 2008, dans un quartier où les habitants tamisaient des sols contaminés par le plomb pour revendre le métal. La méconnaissance du risque a conduit les femmes qui effectuaient cette tâche à se contaminer massivement et à intoxiquer leurs enfants qui les accompagnaient. Plusieurs dizaines d'enfants sont décédés. Les enquêtes conduites dans leurs familles ont objectivé de fortes contaminations des 30 mères et des 401 enfants examinés (chez ces derniers la plombémie était comprise entre 997 et 1 584 µg/L). Même les enfants de moins de 6 mois étaient très fortement contaminés ; parce que leurs mères les avaient emportés avec elles sur le chantier et probablement aussi, parce qu'ils étaient contaminés par la peau des seins au moment de l'allaitement.

• ***Amanita abietum* et syndrome panthérinien**. Trois personnes ont consommé des champignons qu'ils avaient identifiés comme des spécimens d'*Amanita rubescens*. Dès la fin du repas 2 d'entre elles se sont plaints de nausées et de sensations

vertigineuses. Le SAMU a été contacté et à son arrivée les 3 personnes étaient inconscientes. Au cours des heures suivantes, elles sont restées fortement somnolentes, avec des phases d'agitation, d'hallucinations, de myoclonies et une mydriase bilatérale. La guérison a été observée en moins de 24 heures. Ce syndrome a fait évoquer un syndrome panthérinien ; les champignons consommés ont pu être identifiés ; il s'agissait d'*Amanita abietum*, dont les effets toxiques ont rarement été rapportés (C. *Payen* et al*. Syndrome panthérinien en relation avec* Amanita abietum*, CAPTV de Lyon, Grenoble et Marseille*).

● **Plantes en France**. Un bilan des intoxications végétales en France pour l'année 2007 a été réalisé par l'interrogation de la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI) qui regroupe les données d'appels de 9 centres antipoison français sur 10. Sur un total de 142 024 cas d'appels en 2007, 6 572 (soit 5 %) concernaient une intoxication par plante. Les victimes étaient des enfants de moins de 4 ans dans 65 % des cas. 73 % des patients étaient asymptomatiques et une abstention thérapeutique a pu être préconisée dans 80 % des cas. Dix huit intoxications graves ont été notées dont 7 avec le datura (*Datura stramonium*). Aucun décès n'a été enregistré (*F. Flesch. Intoxications végétales en France : aspects épidémiologiques*).

● **Plantes au Maroc**. N. RHALEM *et al*. rapportent 1 020 cas d'intoxication par plantes entre janvier 1992 et décembre 2007, soit 4,4 % de l'ensemble des cas d'intoxication. L'âge moyen des victimes était de 12 ans. Les intoxications étaient accidentelles dans 53 % des cas. Quinze pour cent des patients avaient un PSS de 3. La mortalité était de 9,7 %, le chardon à glu étant responsable de la moitié des décès (*Intoxications par les plantes et les produits de la pharmacopée traditionnelle au Maroc, Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc*).

● **Datura 1**. L'équipe du laboratoire de recherches et d'analyses techniques et scientifiques de la gendarmerie royale de Rabat a analysé par GC/MS/EI et LC/MS/ESI les graines de *Datura stramonium* L. Huit alcaloïdes tropaniques ont été mis en évidence, avec une prédominance d'atropine et de scopolamine. Le 6-hydroxyatropine et le 6-hydroxyapoatropine ont été détectés pour la première fois dans cette espèce (*A. El Bazaoui* et al, *Détermination des alcaloïdes tropaniques des graines de* Datura stramonium *L. par GC/MS*).

● **Datura 2**. SPADARI *et al.* (*Intoxication par le datura : expérience du Centre antipoison de Marseille de 2002 à 2008*) rapporte 112 cas d'intoxication par datura. L'utilisation dans un cadre festif a été notée dans 63 % des cas. Les symptômes les plus fréquemment observés ont été des hallucinations, une mydriase, une agitation et / ou une sécheresse buccale.

● **Ail**. Le décès d'un homme de 24 ans après ingestion de 2 kg d'ail est rapportée par l'équipe du département d'anesthésie réanimation du CHU Hassan II de Fès. Le tableau clinique comprenait une détresse respiratoire, une hyperthermie et un choc cardiogénique (*H. Sbai* et al. *Intoxication mortelle à l'ail : à propos d'un cas clinique*).

● **Chardon à glu**. L'équipe du laboratoire de génétique et biométrie de Kenitra rapporte 240 cas d'intoxication par *Atractylis gummifera L*. déclarés à l'unité de toxicovigilance du CAP du Maroc entre 1981 et 2004. 72 % des victimes étaient des enfants de moins de 16 ans. Le tableau clinique était dominé par des troubles digestifs et neurologiques. Quatre-vingt-dix-huit (98) patients (54 %) sont décédés (*H. Hami* et al*. Intoxication par* Actractylis gummifera *L. : à propos de 240 cas recensés au Maroc par le CAPM entre 1981 et 2004*).

● **Amisulpride**. Une étude rétrospective conduite sur 7 ans au CAP d'Angers a permis le recueil de 77 cas d'intoxication par amisulpride (Solian®) confirmés par un dosage analytique (chromatographie liquide – barrette de diodes) ; l'âge moyen était de 37 ± 14, le sexe ratio H/F de 1,1. L'objectif était d'analyser la corrélation entre concentration plasmatique (CP : moyenne ± écart-type) et troubles cardiaques : allongement du QTc > 450 ms ; troubles du rythme ventriculaire / de conduction (bloc auriculo-ventriculaire, intraventriculaire ou de branche). Trois patients étaient décédés au moment de la prise en charge et ont été exclus. Cinquante-trois (53) avaient un QTc ≤ 450 ms, et parmi eux 13 (25%) ont manifesté des troubles du rythme / de la conduction ; la CP moyenne étaient de 2,4 ± 3,5 mg/L. Vingt et un (21) avaient un QTc > 450 ms, et parmi eux 19 (91%, p<0,001) ont manifesté des troubles du rythme / de la conduction; la CP moyenne était de 12,3 ± 11,2 mg/L (p<0,001). Les auteurs concluent à une bonne corrélation clinico-analytique, et qu'une concentration > 6 mg/L est prédictive de complications cardiaques. (*Deguigne* et al. *Intoxication à l'amisulpride : relation clinico-analytique, à propos de 77 cas, Centre antipoison et Laboratoire de pharmaco-toxicologie, CHU Angers*).

● **Cannabis**. Une étude rétrospective conduite sur 14 ans au CAP de Marseille montre une augmentation des expositions accidentelles au cannabis de l'enfant de moins de 8 ans. 94 cas ont été recueillis : sexe ratio : 1,6 ; 86 % ont moins de 3 ans. Ils étaient exposés à de la résine (75 cas) quasi exclusivement à domicile. Cinq cas ont été considérés comme graves. Les cas étaient 2 fois plus nombreux dans la période courant la 2e moitié de l'étude (*Spadiri* et al*. Intoxications accidentelles par cannabis chez les enfants : expérience du CAP de Marseille de 1993 à 2007*).

● **Scorpions**. Plusieurs présentations ont montré une perception différente du problème posé par les envenimations scorpioniques.

1) Au Maroc, l'enquête nationale rapporte une fréquence d'hospitalisation de l'ordre de 4 % et une létalité actuelle (2006 – 2007) de l'ordre de 3 % (*Soulaymani-Bencheikh* et al*. Envenimations scorpioniques au Maroc : stratégie de lutte, actions entreprises et résultats, Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc*).

2) Une étude prospective conduite en 2007 dans une province du Maroc, a permis le recensement de 240 envenimations (âge médian 12 ans ; sexe ratio 1,3 ; délai médian de prise en charge 2 heures). Onze pour cent ont présenté une forme grave (stade III), et 20 sont décédés (8 %). La présence d'une fièvre, d'une

hypersudation, de vomissements et d'une tachypnée étaient associés au décès (*Achour* et al*. Les facteurs prédictifs du décès par piqûre de scorpion dans la province d'El Kalaa des Sraghna, Centre antipoison et de pharmacovigilance Maroc*). La gravité particulière des envenimations scorpioniques dans cette région a été l'objet d'une étude analysant la conduite à tenir des envenimations dans cette région, et le respect des recommandations de prise en charge (*Hmimou* et al. *Fiabilité et application de la conduite à tenir devant une piqûre de scorpion dans la province médicale de Kelâa des Sraghna, Laboratoire de génétique de Kénitra ; Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc*).

3) Cette nouvelle étude s'intéresse aux enfants. Dans une série rétrospective de 163 cas (âge moyen 4,8 ± 3,4 ans, sexe ratio H/F 1,7 ; délai moyen de prise en charge 3,4 heures), 55 % appartenaient au stade de gravité III. Parmi les facteurs reliés chez l'enfant à la gravité (âge < 5 ans, délai de prise en charge > 2 heures, hypersudation, vomissements, priapisme, tachycardie, tachypnée, hypersialorrhée, encombrement bronchique et hyperthermie majeure), seuls le priapisme, l'hypersudation et la tachypnée sont à l'analyse multivariée significativement associés à la gravité (*Abourazzak* et al. *Les facteurs prédictifs de gravité des piqûres scorpioniques chez l'enfant : expérience du CHU de Fès*).

4) Une étude tunisienne mentionne pour l'année 2007 les résultats du rapport annuel du programme de lutte anti-scorpion : 21 486 envenimations scorpioniques dont 1102 graves, avec 6 décès. L'étude rétrospective à proprement parlé rapporte en 11 ans dans la région de Nefta 3 631 envenimations, graves dans 1,45 % des cas (stades II et III), une fréquence d'hospitalisation de 4,13 % et aucun décès (*Zanned* et al*. Profil épidémiologique des envenimations scorpioniques dans la région de Nefta en Tunisie (1996-2006)*.

• **Éthylglucuronide**. L'éthylglucuronide est un métabolite mineur de l'éthanol (< 0,5%), obtenu par réaction de conjugaison. Son utilisation comme marqueur de la consommation alcoolique revêt plusieurs intérêts : spécificité, indépendance de l'influence des co-consommations (pas d'induction comme pour les gamma-GT) et des pathologies. Son inconvénient est une courte fenêtre de détection dans le sang ou les urines. Etant stable et non volatile, l'éthylglucuronide peut être détecté dans les cheveux pendant une période de temps prolongée, dépendante de leur longueur : il est admis que la présence d'éthylglucuronide dans les cheveux démontre la consommation habituelle d'alcool. KHARBOUCHE *et al.* ont comparé en *post-mortem* la valeur diagnostique de l'éthylglucuronide dans les cheveux comparativement à d'autres marqueurs biologiques d'abus d'alcool (CDT = carbohydrate deficient transferrine = transferrine désyalisée, γGT, ASAT, ALAT). L'éthylglucuronide a été détecté dans tous les cas d'autopsie pour lesquels l'anamnèse et les résultats histologiques révélaient une consommation chronique d'alcool, à la différence des autres marqueurs, à des concentrations de 60 à 820 pg/mg (GC-MS/MS, limite de quantification de 8 pg/mg) (*Intérêt de la détection de l'éthylglucuronide dans les cheveux pour l'identification des consommateurs abusifs d'alcool dans les cas* post-mortem *: comparaison avec les marqueurs usuels d'abus d'alcool, Centre universitaire de médecine légale de Lausanne*). Pour établir un seuil de positivité, VILLAIN *et al.* ont traité 174 échantillons de cheveux. Ces auteurs proposent un seuil de positivité de 50 pg/mL, dans l'attente d'un consensus international.

Françoise FLESCH, Robert GARNIER, Philippe SAVIUC

NOTES DE LECTURE

• **Amérisant et intoxications**. Une étude réalisée à partir des données de TESS, la base nationale des cas d'intoxication des centres antipoison américains, montre que l'ajout d'un amérisant aux préparations contenant de l'éthylène glycol n'a diminué ni la fréquence, ni la gravité des intoxications volontaires par ces produits *(White N* et al*. Clin Toxicol 2008; 46: 507-514).* C'était prévisible. D'ailleurs, contrairement à ce qu'indiquent les auteurs de cette publication, l'ajout d'amérisant n'a pas pour fonction de diminuer le risque d'intoxication volontaire mais celui d'ingestion accidentelle. Le lecteur est déconcerté par les moyens mis en œuvre, la longueur et l'agressivité de l'article, au regard de la vanité de l'exercice effectué, déconcerté au point de commenter cette étude toxicologiquement inutile.

• **Contraception orale et maladie inflammatoire intestinale**. Une méta-analyse des données disponibles sur l'association entre la consommation de contraceptifs oraux et le risque de maladie inflammatoire intestinale vient d'être publiée *(Cornish JA* et al*. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2394-2400).* Elle porte sur 75 815 personnes issues de 14 études ; 36 797 étant consommatrices de contraceptifs. Les risques relatifs de rectocolite hémorragique et de maladie de CROHN associés à la prise de contraceptifs étaient après ajustement sur le tabagisme (autre facteur de risque de maladie inflammatoire intestinale) respectivement de 1,28 (IC95% : 1,05-1,54) et 1,46 (IC95 % : 1,26-1,70).

• **Valproate et hypospadias**. L'exposition au valproate de sodium pendant la vie fœtale est associée à un excès de risque de malformations, constituant un syndrome associant diversement dysmorphisme facial, malformations cardiaques, des membres supérieurs et des organes génitaux. L'hypospadias est la plus fréquente de ces dernières. Une étude cas-témoin espagnole *(Rodriguez Pinilla E* et al*. Drug Safety 2008; 31: 537-543)* a comparé les expositions au valproate pendant la vie fœtale de 2 393 enfants porteurs d'un hypospadias et de 12 465 témoins. L'odds ratio, pour le risque d'hypospadias associé à l'exposition au valproate est de 5,23 (IC95% : 2,31-11,9). Après ajustement sur les 13 facteurs de confusion identifiés il est de 5,71 (IC95% : 1,78-18,4). Si l'incidence de l'hypospadias est de 1,8 pour mille naissances, le risque pour une femme enceinte traitée par le valproate de donner naissance à un enfant porteur de cette malformation est d'un peu plus de 1 %.

• **Dioxine et tumeurs**. Une publication récente présente la mise à jour des données de mortalité concernant la cohorte des personnes exposées à la

2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) après l'accident de Seveso. Les données nouvelles concernent la période 1997-2001. La cohorte comprend 278 108 individus résidant dans la région au moment de l'accident ou bien y étant nés ou y ayant migré au cours des 10 ans suivants. Les zones d'habitations étaient cotées en A, B, R par ordre de contamination décroissante des sols. Un territoire géographiquement proche, mais hors de la zone contaminée, servait de site témoin. Les données présentées confirment l'excès de risque, précédemment observé, de décès par tumeur des tissus lymphatiques et hématopoïétiques : RR = 2,23 (IC95% = : 1,00-4,97) en zone A et RR = 1,59 (IC95% : 1,09-2,33) en zone B. En zone exposée, un excès de risque de mortalité par maladie cardiovasculaire a également été observé au cours des premières années suivant l'accident *(Consonni D* et al*. Am J Epidemiol 2008; 167: 847-858).*

• **Toluène et indicateurs d'exposition**. Une équipe japonaise *(Ikeda M* et al*. Toxicol Lett 2008; 179: 148-154)* vient de réaliser une très utile étude de la validité des différents indicateurs biologiques de l'exposition au toluène, en fonction de l'intensité de l'exposition. Ils ont montré que les coefficients de corrélation entre la concentration atmosphérique moyenne pondérée du toluène pendant le poste de travail (8 heures) d'une part, les concentrations urinaires en fin de poste de l'acide benzylmercapturique (BMA-u), l'orthocrésol (OC-u), l'acide hippurique (HA-u), d'autre part, étaient élevées (> 0,7) quand la concentration atmosphérique du toluène était supérieure à 50 ppm.
En deçà, les coefficients de corrélation chutaient rapidement et devenaient très faibles (≤ 0,2) au-dessous de 10 ppm. Au contraire, les corrélations de la concentration atmosphérique pondérée du toluène, avec les concentrations sanguine et urinaire du solvant inchangé en fin de poste restaient supérieures à 0,5 jusqu'à 6 ppm pour le premier indicateur biologique, 10 ppm pour le second. Le coefficient de corrélation entre la concentration atmosphérique de toluène et la concentration urinaire d'alcool benzylique en fin de poste est médiocre (< 0,2), quelle que soit l'intensité de l'exposition. En pratique, l'acide hippurique et l'orthocrésol urinaires semblent les indicateurs les plus performants pour la plupart des expositions professionnelles. Pour les faibles expositions, les concentrations sanguine et urinaire du solvant inchangé sont préférables (et en pratique, la surveillance de la toluénurie est la plus facile à mettre en œuvre).

• **Fumigants antimoustiques et cancer bronchopulmonaire**. A Taïwan, environ 50 % des cancers bronchopulmonaires ne sont pas explicables par le tabagisme. Une étude cas-témoin récente montre un excès de risque associé à l'utilisation de fumigants antimoustiques (spirales). L'odds ratio est de 2,67 (IC95% : 1,60-4,50) pour les individus qui utilisent ces dispositifs moins de 3 jours par semaine et de 3,78 (IC95% : 1,55-6,90) chez ceux qui les emploient au moins 3 jours par semaine. Il persiste après ajustement sur le tabagisme. *(Chen SC* et al*. J Epidemiol 2008, 18: 19-25).*
La principale insuffisance méthodologique de cette étude est liée à sa conception : les études cas-témoin exposent à un biais de mémorisation (les cas se souviennent plus souvent que les témoins de leurs expositions passées à des nuisances possiblement pathogènes). Les matières actives de ces dispositifs sont généralement des pyréthrines, mais si l'existence d'une association causale entre l'utilisation de ces insecticides et le risque de cancer bronchopulmonaire était confirmée, ce sont plutôt les produits de dégradation thermique des supports qui devraient être soupçonnés.

• **Gadolinium et néphropathie**. La fibrose systémique néphrogénique (FSN) est un syndrome sclérodermiforme récemment décrit chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Elle est caractérisée par un épaississement et une induration cutanée associés à des papules érythémateuses qui forment par coalescence des placards brunâtres avec un aspect en peau d'orange. Cette éruption touche préférentiellement (mais non exclusivement) les extrémités. Il s'agit bien d'une maladie systémique car les lésions cutanées sont possiblement associées à des atteintes pulmonaires, cardiaques, musculaires, œsophagiennes… Les chélates de gadolinium sont des produits de contraste utilisés pour améliorer les performances de l'IRM. A partir de 2006, plusieurs publications ont montré une association entre l'administration de chélate de gadolinium et l'apparition de FSN chez les insuffisants rénaux. Le gadolinium est détectable au niveau des lésions cutanées et celles-ci ont été reproduites chez le rat par administration de gadolinium. La pathophysiologie de la FSN et le mécanisme des effets des chélates de gadolinium restent mal compris. Une excellente revue de la question a récemment été publiée *(Idee J M* et a*l. Toxicology 2008; 248: 77-78).*

• **Détermination des champignons par PCR !** Une équipe japonaise *(Maeta K et al. Appl Environ Microbiol 2008; 74: 3306-3309)* est en train de développer un test d'identification rapide de champignons toxiques crus ou cuits par PCR. Cette publication rapporte leurs premiers résultats (excellents) qui montrent leur capacité à reconnaître 4 espèces toxiques *(Omphalotus japonicus, Entoloma rhodopolium, Tricholoma ustale, Clitocybe acromelalga)* parmi une vingtaine d'autres champignons (non toxiques) crus ou cuits, avec une sensibilité et une spécificité parfaite et en moins d'1 h 30. Il reste à compléter la base de données avec les séquences de nucléotides des autres espèces toxiques en s'assurant qu'on conserve les mêmes spécificité et sensibilité… et à évaluer le coût et la faisabilité en routine de ce test de détection rapide.

• **Intoxications accidentelles et âge**. Une étude australienne conduite en Nouvelle Galles du sud a examiné l'âge des enfants hospitalisés pour une intoxication accidentelle entre 1994 et 2005. Elle a montré un pic entre 12 et 36 mois, ce qui n'est pas propre à surprendre les médecins toxicologues *(Schmertmann M* et al*, Injury Prevention 2008; 14: 30-33).* Elle a aussi établi que cette distribution était stable dans le temps et qu'elle n'était pas influencée par le niveau socio-économique des familles, l'éloignement du logement de la ville ou le sexe de l'intoxiqué.

• **Ciguatera et hypothermie**. GATTI *et al. (Toxicon 2008; 51: 746-753)* rapportent une hypothermie (< 36,5°C) chez 60 % des victimes d'une intoxication ciguatérique, dans leur série. Ils indiquent que c'est un effet qui n'avait jamais été décrit chez l'homme, ce qui n'est pas tout à fait exact, mais de fait, c'est un symptôme de l'intoxication ciguatérique qui est rarement rapporté alors qu'il est probablement très fréquent, comme en témoignent les données expérimentales qui montrent que c'est une réponse physiologique dose-dépendante (*Bottein Dechraoui MY* et al*. Toxicology 2008; 246: 55-62).* Comme c'est un signe objectif, il pourrait être utilisé pour qualifier les cas quand toutes les autres manifestations alléguées par les patients sont subjectives (comme c'est souvent le cas).

• **IEC, ARA et hypotension**. Dans le premier numéro du Journal électronique de toxicologie, C. PAYEN *et al. (www.jtox.fr/pdf/24.pdf)* rapportent 2 séries de cas d'intoxication par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), notifiés au Centre antipoison de Lyon. Les cas rapportés antérieurement sont peu nombreux : 22 pour les IEC et 3 pour les ARA. L'effet le plus souvent observé dans ces deux séries de cas du CAP de Lyon est l'hypotension artérielle : 32 % des 84 cas d'intoxication par IEC et 21 % des 67 cas d'intoxication par ARA. Cette hypotension a toujours bien répondu à un traitement symptomatique. La corrélation entre la dose supposée ingérée et le risque d'hypotension artérielle est médiocre.

• **Lamotrigine et malformations**. L'incidence des malformations majeures chez 684 enfants nés de mères traitées par la lamotrigine pendant la grossesse a été comparée à celle observée chez 206 224 témoins *(Holmes* et al*. Neurology 2008; 70: 2152-2158).* Globalement, les malformations n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe traité. En revanche, le risque de fente palatine était très élevé (RR = 10,4 ; IC95% : 4,3-2,49) chez ces enfants exposés à la lamotrigine *in utero*.

• **Névirapine et surdosage**. Une enfant de 8 jours, pesant 2,6 kg, née d'une mère porteuse du HIV, a reçu par erreur 200 mg de névirapine (40 fois la dose thérapeutique). Trente heures après l'administration, la concentration plasmatique du médicament était de 11,2 µg/mL (taux thérapeutique : 3-8 µg/mL). Il n'y a pas eu d'autre effet indésirable qu'une discrète neutropénie (nadir à 1705/mm^3) et une hyperlactacidémie également modérée (2,4 mmol/L). Un an plus tard, elle était en parfaite santé et sa charge virale était indétectable *(Brasme JF* et al*. Eur J Pediatr 2008; 167: 689-690).* Dans le seul autre cas publié, un adulte n'avait également présenté que des signes mineurs d'intoxication (asthénie, nausées, hypersomnie et rash cutané) *(Max B & Mouribes, N Engl J Med 1998; 338: 396-397).*

• **Tissus imprégnés de perméthrine et tolérance.** Pour protéger les forces armées intervenant outre-mer des morsures d'arthropodes et des infections transmises par ces animaux, la Bundeswehr équipe ses soldats d'uniformes imprégnés de perméthrine. Elle vient de publier une double étude de la tolérance de ces équipements. D'une part, 549 soldats des deux sexes ont fourni 649 échantillons d'urine (dont 357 provenant de porteurs d'uniformes traités). Les métabolites de la perméthrine ont été dosés sur ces échantillons d'urine : l'excrétion des témoins était semblable à celle de la population allemande sans source d'exposition spécifique à la perméthrine ; celle des porteurs d'uniformes traités était environ 200 fois plus élevée. L'exposition du soldat dont l'excrétion urinaire était la plus élevée pouvait être évaluée à 5-6 µg/kg/j ; la dose journalière acceptable (DJA) par voie orale étant de 50 µg/kg/j et l'absorption digestive était d'au moins 50 %, on peut évaluer l'exposition du fait de l'uniforme à environ 20 % de la DJA. Par ailleurs, les soldats ont rempli des auto-questionnaires recherchant des signes d'intolérance à la perméthrine : ceux qui portaient des uniformes traités se sont plaints plus souvent que les témoins de paresthésies et de prurit, toujours mineurs. Globalement, la tolérance est bonne et le risque systémique est négligeable *(Appel KE* et al*. Int J Hygiene Environ Health 2008; 211: 88-104).*

• **Arsenic et ptérygion**. Le ptérygion est un épaississement membraneux de la conjonctive qui présente la forme d'un triangle à base périphérique et dont le sommet s'étend progressivement vers la cornée. Une étude transversale taïwanaise *(Lin W* et al*. Environ Health Perspect 2008; 116: 952-955)* montre un excès de risque de cette pathologie, chez 223 individus consommant une eau contaminée par l'arsenic, comparés à 160 témoins avec une relation dose-effet. Les odds ratio étaient respectivement de 2,04 (IC95% : 1,04-3,99) et 2,88 (IC95% : 1,42-5,83), pour des expositions cumulées à 0,1-15 mg/L.année et à au moins 15,1 mg/L.année.

• **Plomb et SLA**. Plusieurs études épidémiologiques indiquent un excès de risque de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associé à l'exposition au plomb. Une publication récente *(Kamel F* et al*. Environ Health Perspect 208; 116: 943-947)* rapporte les résultats de l'analyse des associations entre l'imprégnation saturnine évaluée par la plombémie et la concentration osseuse de plomb (mesurée dans la rotule) d'une part, la durée de la survie après le diagnostic de 100 cas de SLA, d'autre part. Ils montrent que l'exposition au plomb est associée à une survie significativement prolongée. Ces résultats apparemment paradoxaux indiquent peut être que l'atteinte de la corne antérieure induite par le plomb est différente de la SLA : des travaux expérimentaux montrent, in vitro, des effets toxiques du plomb sur les neurones moteurs, mais aussi une stimulation de l'activité trophique des cellules gliales ; ce dernier effet est une explication plausible de la survie prolongée.

• **Digitaliques et Fab$_2$**. L'étude rétrospective des cas de surdosage en digitoxine ou en digoxine traités dans 19 services hospitaliers français entre 1999 et 2000 et entre 1990 et 2000 dans un vingtième a permis d'analyser 838 observations. Soixante sept patients (8 %) seulement ont reçu des anticorps antidigitaliques : 41 % des cas d'intoxication aiguë et 2 % des surdosages thérapeutiques. Seize pour cent (16 %) des cas de surdosage thérapeutique et 5 % des cas d'intoxication aiguë sont décédés ($p < 0,005$). L'analyse multivariée montre que la décision

d'utiliser des anticorps antidigitaliques n'était généralement pas déterminée par l'analyse des facteurs pronostiques (kaliémie > 5 mmol/L, bradycardie < 40/min, troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaques), mais par le caractère aigu du surdosage (OR = 15,74 ; IC95% : 6,60-37,39) et la disponibilité des fragments Fab dans l'hôpital (OR = 11,06 ; IC95% : 2,88-42,54). Les auteurs déplorent la sous-utilisation des fragments Fab, en particulier pour le traitement des surdosages thérapeutiques. Ils recommandent de s'en tenir strictement à l'utilisation des facteurs pronostiques pour décider de leur emploi *(Lapostolle F* et al*. Intensive Care Med 2008; 34: 1448-1453).*

• **Paracétamolémie et interférence**. Une récente publication *(Polson J* et al*. Clin Chim Acta 2008; 391: 24-30)* montre que les méthodes colorimétriques de dosage du paracétamol surévaluent la paracétamolémie en cas d'hyperbilirubinémie (> 100 mg/L).

• **Plomb, tabac et troubles du comportement**. Une association entre le tabagisme passif et l'exposition au plomb d'une part, le risque de troubles du comportement d'autre part, a été recherchée dans une étude transversale, chez 3 081 enfants âgés de 8 à 15 ans de la cohorte NHANES *(Braun JM* et al*. Environ Health Perspect 2008; 116: 956-962)*. Soixante huit enfants (2,06 %) avaient des troubles du comportement, selon les critères du DSM-IV. Après ajustement sur les facteurs de confusion possibles, le risque de troubles du comportement était associé au tabagisme prénatal (OR = 3,00 ; IC95% : 1,36-6,6), au tabagisme passif actuel évalué par la concentration sérique de cotinine (5ème quintile versus 1er quintile : OR = 9,15 ; IC95% : 1,47-56,9) et à la dose interne de plomb évaluée par la plombémie (4ème quartile [15-100 µg/L] versus 1er quartile [2-7 µg/L] : OR = 8,64 ; IC95% : 1,87-40,0).

• **Ichtyosarcotoxisme**. Le centre hospitalier de Papeete a récemment publié l'analyse de 129 cas d'ichtyosarcotoxisme traités dans cet établissement entre 1999 et 2005. Cent vingt quatre (96 %) étaient des intoxications ciguatériques avec une forte proportion de formes sévères (hypotension artérielle dans 43 % des cas ; bradycardie dans 75 % ; troubles de conscience dans 15 % ; dépression respiratoire dans 5 %) traduisant un biais de sélection, les cas hospitalisés ne représentant qu'une partie des cas incidents. Les cinq observations d'intoxications non ciguatériques sont deux cas d'intoxication par la tétrodotoxine après consommation de diodon, un cas de lyngbyatoxisme après ingestion de foie de tortue *(Eretmochelys imbricata)* et deux cas de carchatoxisme après consommation de foie ou de viscères de requin. Les deux cas d'intoxication par la tétrodoxine étaient plutôt bénins (troubles digestifs, paresthésies péribuccales, prurit, myalgies, bradycardie, hypotension, sans parésie ou paralysie) et ont guéri sans séquelle. Le cas de lyngbyatoxisme s'est traduit par des vomissements, un coma, puis une cytolyse hépatique, une rhabdomyolyse, une agranulocytose et une acidose métabolique entraînant le décès de l'intoxiquée à J3. L'ingestion de foie de requin a été suivie de troubles digestifs, d'une bradycardie et d'une hypotension artérielle qui ont guéri en moins de 24 heures. Celle de viscères de requin a provoqué diarrhée, paresthésies et hypotension artérielle nécessitant une hospitalisation de 6 jours *(Gatti C* et al*. Toxicon 2008; 51: 746-753).*

• **Thé vert et hépatite**. Le thé vert est un des suppléments alimentaires les plus consommés. En 2003, les systèmes de pharmacovigilance français et espagnol ont rapporté une série de cas d'hépatite chez les utilisateurs d'une préparation amaigrissante contenant des extraits de thé vert, entraînant le retrait du marché de cette spécialité, dans les deux pays. Au cours des années suivantes, d'autres cas d'hépatite associés à la consommation de suppléments alimentaires contenant du thé vert ont été publiés. L'US Pharmacopeia Dietary supplement informations expert committee (DSCI-EC), vient de publier une revue de tous les cas signalés par les systèmes de pharmacovigilance français, espagnol (en fait, seulement des cas notifiés en 2003) par les deux systèmes), américain (USA), canadien, britannique, australien, complétée d'une analyse des cas publiés. Ils ont recensé un total de 216 cas d'effets indésirables de suppléments alimentaires contenant du thé vert dont 34 cas d'hépatite (27 d'imputabilité possible et 7 d'imputabilité probable). Des catéchols qui constituent 30% du thé vert sont les responsables supposés de l'hépatotoxicité, en particulier le gallate d'épicatéchine et le gallate d'épigallocatéchine. Le DSCI-EC ne recommande pas de limitation d'emploi du thé vert dans les suppléments alimentaires mais un avertissement des consommateurs sur le risque hépatotoxique dans les emballages des spécialités en contenant *(Dandapantula N* et al*. Drug Safety 2008; 31: 469-484)*.

• **Tétraméthylammonium et syndrome cholinergique**. L'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) est un liquide incolore à forte odeur aminée, utilisé en microélectronique, comme décapant et pour la photolithogravure des microcomposants à substrat de silicium. Un premier cas d'intoxication par cet agent chimique vient d'être rapporté *(Wu CL* et al*. J Occup Health 2008; 50: 99-102).* Un homme de 22 ans a été aspergé par une solution à 25 % de TMAH sur son lieu de travail. Il s'est immédiatement dévêtu et douché. Quinze minutes après l'accident, il se plaignait d'une asthénie et d'une hypersalivation. À l'arrivée des secours (H 0,5) il était inconscient, bradycarde et en myosis. Il est mort pendant le transport à l'hôpital. Il avait des brûlures du 2eme ou 3ème degré sur 29 % de la surface corporelle. Le TMAH est un agent corrosif qui se comporte comme une base forte. L'ion tétraméthylammonium a des effets cholinergiques.

Robert GARNIER

• **Répulsifs**. Les maladies à transmission vectorielle représentent une problématique, récemment réactualisée par les récentes épidémies de chikungunya et de dengue. La protection contre les insectes piqueurs repose notamment sur la protection individuelle, parmi lesquels les répulsifs d'utilisation corporelle ou non (moustiquaires, tissus). Les jeunes enfants constituent une population particulière vis-à-vis du risque toxique, notamment du fait du peu de données de sécurité disponible. L'Afssaps contre-indique l'utilisation des répulsifs en dessous de 30 mois, en

raison d'un risque de convulsion à fortes doses avec le DEET (diéthyltoluamide), et du fait de l'absence d'étude chez l'animal juvénile pour les autres. Un article paru dans les Archives de pédiatrie (*F. Sorge* et al. *2007 ; 14 : 1442-1450*) propose une courte mise au point et des recommandations pragmatiques sur les moyens de lutte contre ces vecteurs, lors du voyage. Dans l'attente des évaluations en cours au niveau de l'Europe, le groupe de pédiatrie tropicale de la Société française de pédiatrie préconise : quel que soit l'âge, moustiquaire imprégnée de pyréthrinoïde ou port de vêtements imprégnés de perméthrine, amples et couvrants ; sous certaines conditions (fréquence et concentration croissante selon l'âge), application sur la plus petite surface de peau découverte non lésée, hors yeux, lèvres et mains : de citriodiol et DEET à partir de 6 mois, auxquels s'ajoutent IR3535 à partir de 12 mois et KBR à partir de 30 mois.

AGENDA

• **STC, 2-3 avril 2009, Toulouse, 46e Congrès de la Société de Toxicologie Clinique**
Thème : Foie et toxiques, prélèvements et greffes d'organe chez l'intoxiqué, prise en charge des brûlures chimiques cutanées et oculaires, toxicologie environnementales en Midi-Pyrénées
Contact : cap.sec@chu-toulouse.fr

• **EAPCCT, 6-9 mai 2009, Stockolm, 39e congrès international de l'European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists (co-sponsorisé par American Academy of Clinical Toxicology)**
Thèmes : Intoxication sur les lieux de travail, actualités des antidotes, nouvelles législations concernant les CAP, nouveaux pesticides, source d'information en ligne, prévention des intoxications, toxicité liée à la médecine alternative, toxicologie vétérinaire
Contact : www.eapcct.org

• **SFMU, 2-5 juin 2009, Paris, 3e congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence**
Thèmes : session toxicologie avec intoxication par champignons (syndromes émergents), par organo-phosphorés et défaillance hépatique d'origine toxique
Contact : www.urgences-lecongres.org

• **SFTA, 10-12 juin 2009, La Rochelle, 17e congrès Société Française de Toxicologie Analytique**
Thèmes : Actualités en toxicologie hospitalière, stupéfiants et conduite automobile, accréditation certification et agrément en toxicologie, santé au travail et environnement
Contact : http://www.sfta.org

• **4e Journées Internationales de Toxicologie Hospitalière, 15-16 octobre 2009, Liège**
Contact courriel : C.Charlier@chu.ulg.ac.be

• **EAPCCT, printemps 2010, Bordeaux, 40e congrès international de l'European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists**

• **XIIe International Congress of Toxicology, 11-15 juillet 2010, Barcelone**
Contact : http://gestion.pacifico-meetings.com/www/iutox2010

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ

VIE DE L'ASSOCIATION

• **Trois toxicologues francophones au bureau de l'EAPCCT**
Philippe Hantson (past-president) a laissé sa place à Hugo Kupferschmidt (Zurich) ; Vincent Danel est toujours au bureau ; Bruno Mégarbane vient d'être élu.

• **Assemblée générale de la STC**
Le 2 avril 2009 à 18 heures, à Toulouse, sur les lieux du congrès

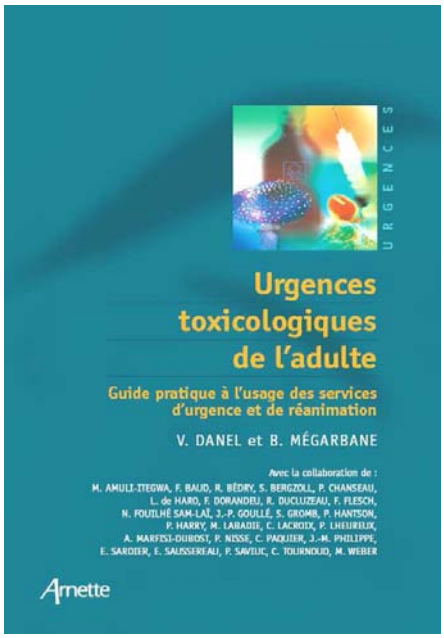
STC, 47e congrès
2-3 avril 2009 à Toulouse

Thèmes
- Foie et toxiques
- Prélèvements et greffes d'organe chez l'intoxiqué
- Prise en charge des brûlures chimiques cutanées et oculaires
- Toxicologie environnementale en Midi-Pyrénées

Contact : cap.sec@chu-toulouse.fr

Abstracts : date limite 20 février 2009
à : cabot.C@chu-toulouse.fr

Publications
Urgences toxicologiques de l'adulte.
V. Danel et B. Mégarbane.
Cet ouvrage constitue une mise à jour des 2 précédentes éditions (Danel et Barriot) et s'appuie sur les dernières recommandations.
Il traite les différentes facettes de l'urgence toxicologique.



Le prochain numéro d'Infotox paraîtra vers mars 2009