

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°31 - JUILLET 2009

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, P. HANTSON,
M. MATHIEU-NOLF,
P. SAVIUC

Sommaire

Édito 1

CO-oxymètre 1

EAPCCT 2009 3

Notes de lecture 4

Agenda 8

Bloc Notes

Édito

QUELQUES NOUVELLES DE LA STC

• **Infotox.** Au moment où la torpeur estivale nous atteint, voici un nouveau numéro d'Infotox. Nous avons reçu les 30 premiers numéros par voie postale, sous forme papier. Et comme annoncé en avril 2009 durant notre Assemblée Générale qui s'est tenue lors du dernier congrès à Toulouse, nous recevons ce 31^e numéro sous forme numérique.

• **Liens avec la SFTA** (Société Française de Toxicologie Analytique). La formalisation du rapprochement se poursuit. Au-delà des participations croisées des uns et des autres à nos différents congrès, la SFTA nous offre la possibilité de participer à différentes

activités (commission clinico-biologique, comité de lecture). Ce rapprochement se matérialisera par la tenue d'un congrès commun en 2011 à Chamonix.

• **Attention, congrès !** Le printemps 2010 sera chaud et maritime (mais on ne pourra pas aller partout...) :

- 3-4 mai à Marseille :

48^e congrès de la STC

- 11-14 mai à Bordeaux :

30^e congrès de l'EAPCCT

- 8-11 juin à Juan-les-pins :

18^e congrès de la SFTA

- sans oublier le congrès Urgences 2010

Bon été à toutes et à tous.

LA RÉDACTION

MESURE DE LA CARBOXYHÉMOGLOBINE PAR CO-OXYMÉTRIE DE POULS

L'intoxication par le monoxyde carbone (CO) est toujours un problème majeur de santé publique en France et dans le monde [1]. On la retrouve dans des situations diverses et variées : domestique, professionnelle, lors d'incendie ou de suicide. L'incidence de l'intoxication au CO augmente pendant les mois d'hiver et après les catastrophes naturelles telles que tempêtes ou inondations : la population privée d'électricité recourt alors à des moyens de chauffage de fortune, des pompes à eau et des générateurs d'énergie en atmosphère confinée. Le CO ayant la particularité d'être inodore, incolore, la plupart des patients n'ont pas conscience de leur exposition. De plus, les symptômes étant fréquemment non spécifiques, ils peuvent être pris pour des affections virales (grippe, gastro-entérite) en période d'épidémie hivernale. Il est donc crucial pour le clinicien devant un tableau clinique peu

spécifique, de savoir évoquer une intoxication au CO, et de pouvoir la confirmer par la mesure de la carboxyhémoglobine. En effet, le défaut de diagnostic d'intoxication au CO peut avoir des conséquences dramatiques en termes de morbidité et de mortalité, car ces patients peuvent être autorisés d'une manière inappropriée à rester ou à retourner dans l'atmosphère dangereuse, par exemple de leur domicile. De plus, l'absence de traitement à la phase aiguë par oxygénothérapie normobare ou hyperbare peut conduire à l'apparition de séquelles neurologiques secondaires.

La mesure de la carboxyhémoglobine dans le sang veineux ou artériel (HbCO) est le moyen de diagnostic étiologique et différentiel à mettre en œuvre dans le contexte de l'urgence. Cette méthode reste donc le test diagnostique standard, de référence, à réaliser lors de la prise en charge de patients intoxiqués chez

**48^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique
3 & 4 mai 2010 à Marseille**

lesquels le diagnostic est déjà envisagé. En revanche, il n'apparaît ni pratique ni efficace d'envisager un prélèvement sanguin chez tout patient qui présente un syndrome pseudo grippal. De plus, comme l'ont montré HAMPSON et coll., tous les hôpitaux n'étant pas équipés pour le dosage sanguin de l'HbCO 24h sur 24, il est indispensable de disposer d'une méthode alternative donnant un résultat instantané pour pallier le délai souvent long d'obtention du résultat par la méthode de référence (en moyenne de 15 heures) [2].

• Estimation de la carboxyhémoglobine par la mesure du CO dans l'air expiré

Elle est la méthode alternative la plus répandue, mise au point initialement pour la mesure du CO dans l'air expiré des sujets tabagiques. Les appareils de mesure permettent grâce à une formule de conversion d'estimer par calcul le taux correspondant de carboxyhémoglobine sanguine. De nombreuses études ont démontré la bonne corrélation entre les mesures estimées à partir de l'air expiré et le taux sanguin dans la gamme des valeurs basses retrouvées chez les fumeurs, mais une moins bonne corrélation pour des valeurs retrouvées dans les intoxications aiguës : la linéarité étant moins bonne aux fortes concentrations, l'analyse à partir de l'air rend des valeurs systématiquement plus faibles que celles de la mesure sanguine de référence. Ainsi, CUNNINGTON & HORBREY attirent l'attention sur le fait qu'une valeur normale d'HbCO obtenue par la mesure de CO dans l'air expiré ne permet pas d'éliminer une intoxication [3] (comme pour d'autres raisons aussi la normalité de l'HbCO mesurée dans le sang).

Les appareils de mesure du CO expiré sont donc les appareils de choix du dépistage de l'intoxication au CO chez les sujets tabagiques. Ces analyseurs de CO portatifs sont également très utiles pour le dépistage des intoxications aiguës car ils permettent la mesure de CO expiré instantanée, en ambulatoire, d'une manière non invasive. En raison de leur coût peu élevé et du fait qu'ils permettent également la mesure du CO dans l'air ambiant, ils font actuellement partie de l'équipement des services de secours, d'incendie et de SMUR. Ils ont cependant quelques limites. La première déjà évoquée ci-dessus, est leur moins bonne corrélation dans les valeurs élevées qui en limite l'utilisation au dépistage mais ne permet pas de remplacer une mesure sanguine. La deuxième est liée à l'incapacité de certains patients de retenir leur respiration pendant les 20 secondes nécessaires avant de souffler dans l'appareil [3]. En conséquence, cette méthode ne peut être utilisée par exemple, chez des sujets comateux, chez des sujets âgés atteints de démence, chez des jeunes enfants de moins de 6 ans et chez toute personne non coopérante.

• Estimation de la carboxyhémoglobine par CO-oxymétrie de pouls

A côté de l'analyseur de CO dans l'air expiré, une autre méthode d'estimation de la carboxyhémoglobine est apparue récemment : le CO-oxymètre de pouls Rad-57TM (commercialisé par MASIMO). Il s'agit d'un appareil portable qui mesure par spectrophotométrie le taux d'HbCO pendant la phase pulsatile du flux sanguin (SpCO : ratio HbCO/Hb totale) d'une manière continue et non invasive, le capteur étant placé sur l'index ou le majeur d'un

patient.

Les capteurs conventionnels mesurant la SpO₂ (ratio HbO₂/Hb totale) travaillent avec 2 longueurs d'onde, sous l'hypothèse de la présence dans le sang artériel de seulement 2 composés absorbeurs, l'hémoglobine réduite et l'oxyhémoglobine ; à chaque fois que cette hypothèse n'est pas respectée (présence d'HbCO, de méthémoglobine), l'oxymètre peut rendre des résultats erronés [4].

Le Rad-57TM est un capteur multi-ondes travaillant avec huit longueurs d'onde dans le visible et l'infrarouge, permettant d'estimer le taux d'HbCO en présence de 3 autres variétés d'hémoglobine que sont l'oxyhémoglobine, l'hémoglobine réduite et la méthémoglobine, à partir de l'absorbance par le lit capillaire des longueurs d'onde utilisées. Selon l'industriel, la concentration d'HbCO est estimée à partir de la valeur de la SpCO grâce à une équation de calibration donnant pour des valeurs comprises entre 0 et 40% une relation linéaire entre SpCO et HbCO avec une marge d'erreur de 3% [5]. BARKER et coll. ont étudié la précision et la fiabilité de l'appareil Rad-57TM et trouvé qu'il mesurait l'HbCO avec une marge d'incertitude de $\pm 2\%$ pour des valeurs d'HbCO de 0 à 15% [4].

• Résultats des travaux menés dans les services d'urgences

Plusieurs expérimentations ont étudié la faisabilité et l'intérêt d'utiliser le CO-oxymètre de pouls (Rad-57TM) comme moyen de dépistage d'intoxication au CO dans les services d'urgences. SUNER et coll. l'ont utilisé systématiquement lors de la prise en charge comme moyen de dépistage dans l'ambulance et à l'entrée des urgences d'un hôpital urbain à activité élevée. Ils ont ainsi réussi à tester 75% des patients, soit 10 856 mesures de l'HbCO grâce au CO-oxymètre de pouls et concluent à la faisabilité de la mesure dans un service d'urgence urbain et à son utilité comme moyen de dépistage efficace. En effet, ce dépistage a permis de diagnostiquer 4 intoxications au CO passées inaperçues pour 10 000 patients passant par les urgences pendant les mois d'hiver et 1 intoxication au CO pour 10 000 patients en été. Ils observent cependant une certaine tendance à la surestimation du taux de carboxyhémoglobine établi par le CO-oxymètre de pouls par rapport au taux sanguin veineux [5]. Une étude similaire conclut à une bonne corrélation entre le taux d'HbCO estimé par CO-oxymètre de pouls et le taux sanguin veineux chez 31 patients intoxiqués au CO [6]. Ils expliquent la meilleure concordance de leurs résultats par rapport à l'étude précédente par le raccourcissement dans leur étude du délai entre la mesure réalisée par le CO-oxymètre de pouls et la mesure dans le sang artériel.

Des résultats similaires sont retrouvés dans une étude française chez 12 sujets intoxiqués au CO non fumeurs par COULANGE et coll. qui retrouvent également une faible tendance à la surestimation du taux établi par pulsométrie par rapport à la mesure sanguine [7].

Enfin, CHEE et coll. montrent surtout que l'utilisation de l'appareil Rad-57TM pour le dépistage systématique de 74 880 patients passant aux urgences a permis de diagnostiquer 7 cas d'intoxication au CO pour lesquels le diagnostic n'avait pas été évoqué lors de l'admission [8].

COMPTE RENDU DU XXIX^{ème} CONGRÈS DE L'EAPCCT DE STOCKHOLM, 12-15 MAI 2009

Ils observent cependant chez un patient de cette série un taux estimé par CO-oxymètre très inférieur au taux sanguin, non explicable par le délai entre les deux mesures et recommandent de limiter l'usage du CO-oxymètre de pouls pour le dépistage et de ne pas l'utiliser comme mesure précise du taux sanguin de carboxyhémoglobine.

Ils concluent à la nécessité d'études complémentaires menées d'une manière indépendante de l'industriel pour comparer les résultats de carboxyhémoglobine obtenus par Rad-57TM et par mesures sanguines veineuses et artérielles et de déterminer la place de cette méthode dans le dépistage de l'intoxication au CO aux urgences.

• Conclusion

Le CO-oxymètre de pouls est une nouvelle technique de mesure de la carboxyhémoglobine dont l'avantage consiste en sa facilité d'utilisation chez des patients adultes quel que soit leur niveau de conscience ou de coopération. Les études réalisées à ce jour confirment son intérêt pour le dépistage systématique d'une intoxication au CO dans une pratique de médecine d'urgence mais mettent également en évidence un défaut de précision de l'estimation par rapport à la méthode de référence de la carboxyhémoglobine veineuse ou artérielle, notamment une surestimation (modérée et systématique) ou une sous estimation (observée dans un seul cas).

Dans l'état actuel des connaissances, il est donc prudent d'en limiter, pour l'instant, l'utilisation à un simple dépistage de masse chez une population adulte admise dans les services d'urgence dans des zones géographiques connues comme à risque élevé d'intoxication aiguë au CO et pendant la saison froide. Des études complémentaires doivent être menées pour en évaluer plus précisément la fiabilité et la place aux urgences de même que son utilisation potentielle chez l'enfant en particulier de moins de 6 ans pour lequel le recours à cette méthode non invasive pourrait être particulièrement utile.

Monique MATHIEU NOLF

1. Raub JA, Mathieu-Nolf M., Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning-a public health perspective. *Toxicology* 2000; 145: 1-14.
2. Hampson NB, Scott KL, Zmaeff JL. Carboxy hemoglobin measurement by hospitals: implications for the diagnosis of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med* 2006; 31: 13-6.
3. Cunnington AJ, Hormbrey P. Breath analyse to detect recent exposure to carbon monoxide. *Postgrad Medical Journal* 2002; 78: 233-8.
4. Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S. Measurement of carboxy hemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry. *Anesthesiology* 2006; 105: 892-7.
5. Suner S, Partridge R, Sucov A, Valente J, Chee K, Hughes A, Jay G. Non-invasive pulse CO-oximetry screening in the emergency department identifies occult carbon monoxide toxicity. *J Emerg Med* 2008; 34: 441-50.
6. Mottram C, Hanson LJ, Scanlon PD. Comparison of the Masimo Rad-57 pulse oximeter with SpCO technology against a laboratory CO-oximeter using arterial blood. *Respiratory Care* 2005; 50: 1471.
7. Coulange M, Barthelemy A, Hug F, Thierry AL, De Haro L. Reliability of new pulse CO-oximeter in victims of carbon monoxide poisoning. *Undersea hyperb Med* 2008; 35: 107-11.
8. Chee KJ, Nilson D, Partridge R, Hughes A, Suner S, Sucov A, Jay G. Finding needles in a haystack: a case series of carbon monoxide poisoning detected using new technology in emergency department. *Clin Toxicol* 2008; 46: 461-9.

• La première journée s'est intéressée particulièrement aux intoxications dans **certains groupes de population**.

- *Enfants*. R. BOND a rappelé les principes particuliers s'appliquant aux enfants. Il faut tenir compte des particularités du développement de la toxicocinétique, notamment dans la période néonatale. Les principaux facteurs sont liés à des différences dans la physiologie intestinale et dans l'activation métabolique (réactions de phase I et II dans le foie). Par ailleurs, la toxicodynamique est encore imparfaitement comprise. La densité et la maturation des récepteurs notamment cérébraux est un élément déterminant. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique expose particulièrement à la toxicité cumulative du plomb. Un autre élément d'inquiétude récent est l'exposition des populations pédiatriques à des substances oestrogéniques de l'environnement susceptibles de modifier le développement pubertaire.

- *Patients âgés*. N. BATEMAN a abordé l'autre versant de la problématique, celle du patient âgé. Il existe un taux de réussite par suicide particulièrement élevé dans cette population. Il ressort de différentes analyses que l'âge en soit constitue un facteur de risque dans de nombreuses intoxications, dont le paracétamol, même chez des patients qui ne présentaient apparemment pas de co-morbidités importantes. La gravité apparente des intoxications ne peut donc pas s'expliquer que par les seules modifications de la pharmacocinétique.

- *Facteurs génétiques*. L'importance des facteurs génétiques a été soulevée par A. DALY. C'est notamment le cas pour les polymorphismes génétiques qui touchent les isoformes CYP2C9, CYP3A5 et CYP2D6 du cytochrome P450 et qui peuvent expliquer dans certaines populations une susceptibilité accrue aux anticoagulants coumariniques, aux immunosuppresseurs ou aux anti-psychotiques. L'exposé a clairement montré que l'on pouvait mieux comprendre actuellement par la génétique la susceptibilité ou la résistance de certaines populations aux effets hépatotoxiques de la flucloxacilline ou de l'ampicilline-clavulanate.

- *Anorexiques et obèses*. Parmi les populations particulières, on retiendra également les anorexiques et les obèses. Comme l'a souligné H. KUPFERSCHMIDT, l'obésité morbide est fréquente dans les sociétés occidentales. La distribution relative des médicaments et substances hydrophiles ou lipophiles peut être fondamentalement altérée chez le patient obèse. La prescription d'antidotes se basera plus volontiers sur le poids idéal que sur le poids réel. A l'inverse, l'anorexie expose à certains risques spécifiques, notamment par le biais de la réduction des réserves hépatiques en glutathion.

• Parmi les sessions qui se sont déroulées ultérieurement, il faut mentionner que le prix INFORMA de la meilleure communication orale a été attribué à une équipe munichoise (BORNSCHEIN et coll.) qui s'est

intéressé aux facteurs génétiques du **syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM)**. Plus de 387 patients ont été étudiés et comparés à un groupe contrôle de 280 personnes selon une technique de génotypage de variants de séquence (SNP). Il semble exister une corrélation entre le syndrome en question et les polymorphismes pour les gènes codant pour CYP2E1, MPO et PON1. La question qui se pose est de savoir si de mêmes anomalies existent dans des populations psychiatriques ne présentant pas de SCM.

- Le prix du « Young Investigator Award » a été attribué à une équipe sri-lankaise pour son travail portant sur des **études électrophysiologiques des complications respiratoires des intoxications par organophosphorés**. Cette étude visait à trouver des signes électrophysiologiques précoces (stimulations répétitives) chez les patients qui allaient développer un syndrome intermédiaire.

- Une session importante a été consacrée aux **morsures de serpent**. Elle a débuté par une lecture donnée par DA WARRELL, un expert mondial de la toxicologie. Il a souligné l'augmentation des accidents liés à l'importation de serpents exotiques. La composition des venins est extraordinairement complexe. Les risques vitaux sont liés aux syndromes hémorragiques difficilement contrôlables sans traitement spécifique. L'autre tableau est neurotoxique, avec une paralysie respiratoire rapidement progressive qui n'est pas totalement corrigée par l'antivenin. Une équipe munichoise (N. FELGENHAUER) a montré que le risque de séquelles fonctionnelles après morsure par *Vipera berus* n'était pas rare, notamment chez les patients de grade 2 qui n'avaient pas reçu d'antivenin ou n'avaient pas été immobilisés, ou avaient été traités en ambulatoire, alors qu'ils présentaient initialement des signes locaux (œdème) ou parfois des signes généraux.

D. LONATI a présenté des données intéressantes sur la composition du venin de *Vipera aspis* dans la région de Lombardie afin d'expliquer les manifestations neurotoxiques (ptosis, ophtalmoplégie) qui sont parfois observées (identification du composant PLA-2).

- L'exposé de L. DE HARO a porté sur les modifications de **toxines naturelles** en Méditerranée suite au réchauffement progressif des eaux. Outre l'apparition de poissons habituellement acclimatés en Mer Rouge, le point le plus critique est l'apparition de marées de dinoflagellés d'origine tropicale, avec le développement rapide d'*Ostreopsis ovata* qui serait susceptible de contaminer la chaîne alimentaire. Une surveillance intensive de ces marées se justifie.

- Dans un autre registre, T. ZILKER de Munich a revu les facteurs pronostiques et le traitement de l'intoxication par l'**Amanite phalloïde**. Il reste convaincu que la silibinine doit être proposée dans tous les cas d'intoxication. Il a discuté des données récentes qui suggèrent que la silibinine a également une action intra-hépatocytaire qui s'opposerait à l'apoptose. Ceci montrerait que non seulement la silibinine peut avoir une action précoce en s'opposant au transport de l'amatoxine dans l'hépatocyte, mais qu'elle aurait également une action plus tardive. Il ne semble pas judicieux d'associer la pénicilline car elle entrerait en compétition avec la silibinine.

- Enfin, dans la session consacrée aux alcools, KE MCMARTIN s'est intéressé à un modèle expérimental chez le rat d'intoxication par le **diéthylène glycol**, en exposant le rat à des doses de 2 g/kg, 10 g/kg et 10 g/kg avec du fomépizole. Le diéthylène glycol, particulièrement à la dose de 10 g/kg, provoque une atteinte hépatique et rénale qui est totalement prévenue par l'administration de fomépizole. Cette atteinte s'accompagne d'une acidose métabolique, liée entre autres à la production d'un métabolite, le 2-HEAA (acide 2-hydroxyéthoxyacétique). Ce modèle expérimental montre que le diéthylène glycol est toxique à doses élevées chez le rat par le biais de la métabolisation qui peut être efficacement bloquée par le fomépizole. Il serait intéressant de déterminer quels sont les métabolites toxiques qui pourraient s'accumuler dans les organes.

Philippe HANTSON

NOTES DE LECTURE

- **Caféine et cancer de l'utérus**. Une méta-analyse de 2 études de cohortes (201 cas) et 7 études cas-témoin (2 409 cas) montre un effet protecteur de la consommation de café sur le risque de cancer de l'utérus : le risque relatif (RR) est de 0,80 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,68 à 0,94. L'existence d'une relation dose-effet est en faveur d'un lien causal : les RR étaient respectivement de 0,87 et 0,64 pour les consommations modérées et fortes (Bravi F et al. *Am J Obst Gynecol* 2009; 200: 130-35).

- **Caféine et cancer du sein**. Une méta-analyse de 9 études de cohortes et 9 études cas-témoins (25 250 cas en tout) montre un effet protecteur à la limite de la significativité statistique de la consommation de café sur le risque de cancer du sein : le risque relatif (RR) est de 0,95 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95%) de 0,90 à 1,00, quand les plus forts consommateurs sont comparés aux plus faibles. Le RR diminue quand la consommation augmente ; le RR correspondant à une augmentation de 2 tasses par jour est de 0,98 (IC95% : 0,96-1,00). [Tang N et al. *Am J Obst Gynecol* 2009; 200: 290^e1-9].

- **Naphtalène et cancers**. Un numéro entier de *Regulatory Toxicology and Pharmacology* est consacré à une mise au point sur la cancérogénicité du naphtalène. Elle rend compte des travaux présentés au cours d'un symposium qui s'est tenu à Monterey en 2006 (Belzer RB et al. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51(suppl1): S1-S5). Un article présente les études de cancérogénicité effectuées chez l'animal (North DW et al. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51(suppl1): S6-S14) : l'exposition de souris B6C3F1 à 10 ou 30 ppm de naphtalène, 6 h par jour et 5 jours par semaine pendant 103 semaines a induit des adénomes bronchiolo-alvéolaires chez les femelles à la plus forte dose (il y avait également une augmentation de l'incidence de ces tumeurs bénignes chez les mâles, mais elle n'était pas statistiquement significative) ; il n'a pas été observé de tumeurs nasales dans l'un ou l'autre sexe ; chez le rat

Fisher 344, l'exposition à 10, 30 ou 60 ppm, 6 h par jour et 5 jours par semaine, pendant 105 semaines a induit des adénomes des fosses nasales chez les mâles et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif chez les femelles. Dans les deux espèces, les tumeurs bénignes ou malignes s'accompagnaient de signes objectifs marqués d'irritation des voies aériennes. Un article fait la synthèse des données disponibles sur les expositions humaines au naphthalène (*Price PS & Jayjock MA. Regul Toxicol Pharmacol 2008; 51 (suppl1): S15-21*): les concentrations atmosphériques sont habituellement comprises entre : 0,1 et 3 ng/m³ en milieu rural, 1 ng et 1 µg/m³ en milieu urbain, 3 ng à 3 µg/m³ dans les véhicules automobiles, 1 à 10 µg/m³ dans l'air intérieur, 1 à 100 µg/m³ dans les logements ou des antimites à base de naphthalène sont utilisés, 3 à 100 µg/m³ en milieu professionnel. Des adénomes pulmonaires n'ont été observés chez la souris qu'à partir de 30 ppm (150 mg/m³); chez le rat des tumeurs ont été rapportées à partir de 10 ppm (50 mg/m³), mais les données disponibles ne permettent pas d'identifier une NOAEL. Il y a des arguments en faveur d'un effet cancérigène à seuil, qui n'apparaîtrait qu'en cas d'exposition à des concentrations irritantes, cytotoxiques, responsables d'une prolifération cellulaire secondaire (*Bogin KT et al. Toxicol Pharmacol 2008; 51(suppl1): S27-S36*).

• **Activité du centre antipoison du Québec.** Ce centre vient de publier son bilan d'activité pour les années 1989-2007 (*Lebel G et al. BISE 2009; 20: 1-9*). L'analyse porte sur les appels (et non les dossiers), à l'exclusion des demandes d'information. Sur cette période, 891 973 appels ont été dénombrés, avec une augmentation progressive au cours des premières années et une stabilisation autour de 50.000/an depuis 1997-2002. Au Québec, les produits les plus souvent impliqués sont les préparations à usage domestique (46,8 %), suivis des médicaments (42,5 %). Plus de 70 % (70,6 %) des appels concernent des intoxications accidentelles (hors effets secondaires [0,3 %], intoxications alimentaires [1,9 %], professionnelles [4,2 %], erreurs thérapeutiques [5,5 %]) et 15,6 % sont des intoxications volontaires (hors toxicomane [0,8 %]). La publication ne donne pas d'information sur la gravité des intoxications et leur évolution.

• **Activité des centres antipoison d'Israël et de Palestine.** Le rapprochement de deux articles parus dans le même numéro de *l'Israel Medical Association Journal* (IMAJ) est intéressant. Le premier présente le bilan du Centre antipoison d'Israël en 2007 : 26 738 expositions ont été rapportées ; 45 % concernaient des enfants de moins de 6 ans ; 73 % des appels provenaient du public ; 74,4 % des expositions étaient accidentelles ; 44,2 % des cas impliquaient des médicaments, 37,9 % des « agents chimiques » (catégorie incluant produits ménagers et de bricolage, pesticides et produits industriels), 4,3 % des piqûres ou des morsures d'animaux ; la plupart des cas d'intoxication étaient bénins (3,5 % de cas graves ou modérés) et seulement 8 décès ont été observés (*Bentur Y et al. IMAJ 2008; 10: 749-56*). Le second présente le bilan du Centre antipoison de Palestine pour les années 2006 et 2007 : 323 expositions ont été rapportées et 70 % des

notifications provenaient de la ville de Naplouse où est implanté le centre antipoison ; 54 % concernaient des enfants de moins de 6 ans ; 67 % des appels provenaient de médecins ; 63 % des expositions étaient accidentelles ; 49 % des cas impliquaient des médicaments et 23,5 % des pesticides, 44 % des personnes exposées étaient asymptomatiques au moment du contact avec le centre antipoison ; l'évolution est inconnue dans tous les cas (*Sawalha AF. IMAJ; 10: 757-60*).

• **Monochlorure de vinyle et cancer hépatique.** Une équipe nord-américaine (*Infante PF et al. Int J Occup Environ Health 2009; 15: 36-42*) rapporte 2 cas d'angiosarcome hépatique chez deux anciens coiffeurs, un homme et une femme, âgés respectivement de 61 et 76 ans. Dans les deux cas, l'enquête professionnelle a révélé l'emploi (de 1970 à 1973, pour le premier et de 1967 à 1973 pour le second), de laques capillaires propulsées par du chlorure de vinyle monomère (CVM). Cette utilisation aberrante du CVM semble avoir été fréquente en Amérique du Nord du début des années 1950 au milieu des années 1970 et, en particulier, à partir du début des années 1960, non seulement dans les laques capillaires mais aussi dans d'autres aérosols ménagers ou professionnels d'usage courant (insecticides, peintures...).

Il serait avisé de vérifier que cet emploi du CVM comme propulseur d'aérosols industriels et domestiques n'est pas extrapolable à d'autres pays, en particulier, à la France et aux autres états européens. Si, comme c'est malheureusement prévisible, une exposition au CVM méconnue de certaines populations professionnelles et de la population générale est possible, des évaluations de risque plus précises seraient justifiées.

• **Décès d'origine médicamenteuse en Angleterre et au Pays de Galles.** Une publication de l'Office for national statistics britannique (*Health Statistics Quarterly 2008; 39: 82-88*) analyse les causes de décès dues à des intoxications médicamenteuses en Angleterre et au Pays de Galles, entre 2003 et 2007. Pendant la période considérée, le nombre de décès dus à des intoxications médicamenteuses a été à peu près stable (2 570 à 2 787 par an). Le nombre de décès associés à la prise de morphine ou d'héroïne en constitue une part importante, variant de manière discontinue entre 696 et 842 d'une année sur l'autre. Les décès associés à la méthadone et à la cocaïne ont augmenté, continûment pendant la période d'observation, respectivement de 201 à 325 cas et de 129 à 196 cas. Les décès associés à la prise d'amphétamines sont à peu près stables (80 à 103 cas par an). C'est vrai aussi de ceux associés à des benzodiazépines (177 à 233 cas). Les nombres de décès annuels associés à la prise d'antidépresseurs et en particulier à celle d'antidépresseurs tricycliques ont diminué progressivement, passant de 432 à 335 et de 310 à 203, respectivement. C'est également le cas des décès associés à la prise de paracétamol (448 à 224), de ceux pour lesquels une association dextro-propoxyphène-paracétamol est impliquée (287 à 72). Le nombre de décès annuels associés à une intoxication par tramadol a plus que doublé (36 en 2003 ; 81 en 2006 et 79 en 2007).

• **Arsenic, cancer des voies urinaires et marqueurs d'exposition.** L'exposition à l'arsenic inorganique est associée à des excès de risque de cancers cutanés, urothéliaux, bronchopulmonaires et hépatiques. L'arsenic inorganique est métabolisé en plusieurs étapes, les dérivés pentavalents (As^V) sont réduits en arsenic trivalent (As^{III}) qui est ensuite méthylé. Les principaux métabolites urinaires sont l'acide monométhyl arsonique (MMA^V) et l'acide diméthylarsinique (DMA^V), mais des dérivés méthylés trivalents (MMA^{III} et DMA^{III}) sont transitoirement formés qui ont une toxicité élevée (supérieure à celle de l'arsenic inorganique). Quand elle est complète, la méthylation est un mécanisme protecteur des effets toxiques de l'arsenic.

En d'autres termes, à exposition égale, les individus qui éliminent plus d'arsenic inorganique ou de MMA^V, ou moins de DMA^V pourraient donc avoir un risque plus élevé de développer des effets toxiques de l'arsenic.

Une équipe taiwanaise a analysé l'arsenicurie de 1 078 personnes vivant dans une région où l'eau est contaminée par l'arsenic, puis les a suivies pendant 12 ans (Huang HK et al. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19: 829-39). Trente sept cas (37) de cancer des voies urinaires ont été observés. Après ajustement sur l'âge, le genre, le niveau d'étude et le tabagisme, il a été observé une corrélation inverse entre le pourcentage de DMA^V dans les urines et le risque de cancer urothélial. Chez les individus dont l'excrétion cumulée d'arsenic était estimée à au moins 20 mg/L.année, les risques relatifs de cancer des voies urinaires étaient respectivement de 3,7 (IC95% : 1,2-11,6) et 4,2 (IC95% : 1,3-13,4) pour ceux qui avaient un pourcentage élevé (≥ 11,4 %) de MMA^V et ceux qui avaient un pourcentage faible (< 81,4 %) de DMA^V.

D'autres études ont observé des résultats semblables à Taïwan (Chen YC et al. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 303-10), en Argentine et aux USA (Steinmaus C et al. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 478-88) pour le risque de cancers urothéliaux, mais aussi, à Taïwan, pour les cancers cutanés (Chen YC et al. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 241-8) ; Hsueh YM et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 589-96 ; Yu RC et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1259-62).

• **Intoxication accidentelle chez l'enfant.** Une importante étude coopérative des services d'urgence des hôpitaux des USA n'apporte pas d'information nouvelle d'importance sur les intoxications accidentelles de l'enfant (Franklin RL & Rodgers GB. *Pediatrics* 2008; 122: 1244-51).

Réalisée en 2004 et ciblée sur les enfants de moins de 5 ans, elle rassemble 86 194 cas d'exposition (429,4 cas pour 100 000 enfants du même âge aux USA).

Dans environ 70 % des cas, les enfants étaient âgés de 1 ou 2 ans ; il existait une discrète prédominance masculine (54,6 %) ; un traitement en milieu hospitalier n'a été nécessaire que dans 13,3 % des cas.

Dans 59,5 % des cas, les agents responsables étaient des médicaments (hors médicaments à usage externe : 4,9 % des cas) ; dans 13,2 %, il s'agissait de produits domestiques et dans 4,7 % de cosmétiques.

• **Diméthylformamide et cancer hépatique.** En 1999, la cancérogénicité du diméthylformamide (DMF) a été évaluée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) qui l'a classée dans le groupe 3 des agents dont la cancérogénicité pour l'homme n'est pas évaluable.

Cette décision était principalement fondée sur une étude expérimentale (Malley LA et al. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23: 268-79) montrant une absence d'effet cancérigène chez le rat (CrL-CD) et la souris (CD-1) après une exposition de 2 ans par voie respiratoire à 25, 100 ou 400 ppm.

Cependant, une étude plus récente (Senoh H et al. *J Occup Health* 2004; 46: 429-39) a montré que l'exposition, par la même voie, de rats (F344) et de souris (BDF1) à 200, 400 ou 800 ppm de DMF, pendant deux ans induisait des adénomes hépatocellulaires aux 2 plus faibles doses, des adénomes et des adénocarcinomes hépatocellulaires à la plus forte.

La même équipe a plus récemment confirmé ces résultats chez le rat (F344) en montrant que l'exposition par voie respiratoire à 200 ou 400 ppm pendant 2 ans et/ou l'introduction de DMF (800 ou 1000 ppm) dans l'eau de boisson pendant deux ans, induisait par les deux voies des adénomes et des adénocarcinomes hépatocellulaires et que chez les animaux traités par les deux voies, les effets tumorigènes observés étaient plus qu'additifs (Ohbayashi H et al. *J Toxicol Sci* 2009; 34: 53-63).

• **Perturbateurs endocriniens et cancer du sein.**

Depuis le début du 20^{ème} siècle, le risque de cancer du sein a augmenté progressivement dans le monde entier (bien que les données les plus récentes semblent indiquer l'amorce d'une diminution de l'incidence aux USA, des cancers ER⁺, chez les femmes de plus de 50 ans) (Glass AG et al. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152-61).

Certains auteurs en font un signe d'imprégnation à des agents perturbateurs endocriniens pendant les périodes prénatale et/ou périnatale, au même titre que les augmentations des incidences des cancers du testicule chez les hommes jeunes, des risques d'hypospadias, de cryptorchidie, d'endométriase... ou de la dégradation progressive de la qualité du sperme dans de nombreux pays.

Une récente revue de la littérature fait le point sur les facteurs de risques identifiés ou suspectés (Gray J et al. *Int J Occup Environ Health* 2009; 15: 43-78) : non seulement les perturbateurs endocriniens (contraceptifs, traitements supplémentifs oestrogéniques après la ménopause, phytoestrogènes, insecticides organochlorés, polychlorobiphényles, herbicides de la famille des triazines, hydrocarbures aromatiques polycycliques, fumée de tabac, bisphénol A, alkylphénols, phtalates, etc.) sont concernés, mais aussi le benzène et d'autres solvants organiques, le 1,3-butadiène, l'oxyde d'éthylène, les amines aromatiques, les rayonnements ionisants et les rayonnements électromagnétiques.

• **Cannabis et cancer du testicule.** L'incidence des cancers testiculaires a progressivement augmenté chez les hommes jeunes au cours des dernières décennies. L'hypothèse dominante implique l'exposition prénatale ou périnatale à des perturbateurs endocriniens. DALING et al (*Cancer* 2009; 115: 1215-

23) remarquant que pendant la même période, la consommation de cannabis par les adolescents et les jeunes adultes a beaucoup augmenté, ont réalisé une étude cas-témoin (369/979) qui montre un excès de risque de tumeur testiculaire germinale associée à la consommation actuelle de marijuana : OR=1,7 (IC95% : 1,1-2,5), qui est plus net lorsque les séminomes sont exclus (OR : 2,3 ; IC95% : 1,3-4,0) et dans ce groupe, lorsque la consommation a commencé avant l'âge de 18 ans (OR : 2,8 ; IC95% : 1,6-5,1) ou lorsqu'elle dure depuis au moins 10 ans (OR : 2,7 ; IC95% : 1,5-5,0) et chez les plus gros consommateurs (plus d'un jour par semaine : OR : 3,0 ; IC95% : 1,5-5,6).

• **Cadmium et cancer chez l'homme.** Plusieurs études épidémiologiques ont montré une surmortalité toutes causes confondues et par divers cancers (en particulier par cancer bronchopulmonaire) chez les travailleurs exposés au cadmium.

Des études conduites dans des régions fortement polluées par ce métal montrent également des risques augmentés de décès, toutes causes confondues et aussi par cancer et maladies cardiovasculaires. Dans les deux cas, il s'agit d'expositions fortes au métal.

L'existence d'éventuels risques pour la santé à des niveaux d'exposition faibles n'est pas connue. Dans le cadre de la 3^{ème} National Health Nutrition Examination Survey (NHANES III), la cadmiurie de 13 958 adultes a été mesurée entre 1988 et 1994.

Tous les participants ont ensuite été suivis jusqu'au 31 décembre 2000 et les causes de leur décès éventuel ont été identifiées (Mencke A et al. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 190-6).

La moyenne géométrique de la cadmiurie était de 0,28 µg/g créatinine chez les hommes et 0,40 µg/g créatinine chez les femmes (la dose interne —et la cadmiurie— plus élevée des femmes est une constante ; elle résulte probablement du statut martial, le cadmium étant absorbé en compétition avec le fer dans le tube digestif).

Après ajustement sur divers facteurs de risque, en particulier le tabagisme qui est une importante source d'exposition au cadmium, mais aussi l'âge, l'origine ethnique, le statut génital (ménopausées/non ménopausées), le lieu de résidence (ville/campagne), les niveaux d'éducation et socio-économique, la consommation d'alcool, l'existence de diabète, d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, le niveau de la plombémie, de la CRP et de la filtration glomérulaire), les risques de mortalité toutes causes confondues, par cancer, par maladie cardiovasculaire et du fait d'une coronaropathie, associés à un doublement de la cadmiurie étaient respectivement de 1,28 (IC95% : 1,15-1,43), 1,55 (IC95% : 1,21-1,98), 1,21 (IC95% : 1,07-1,36) et 1,36 (IC95% : 1,11-1,66) chez les hommes et de 1,06 (IC95% : 0,96-1,16), 1,07 (IC95% : 0,85-1,35), 0,93 (IC95% : 0,84-1,04) et 0,82 (IC95% : 0,76-0,89) chez les femmes.

Globalement, l'exposition à des doses faibles de cadmium est donc un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues, par cancer, par maladie cardiovasculaire et par maladie coronarienne chez les hommes, mais pas chez les femmes, alors même que la cadmiurie de femmes est plus élevée que celle des hommes.

Les raisons de cette apparente différence de sensibilité liée au genre (confirmée par une étude japonaise (Arisawa K et al. *Inter Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 255-62) ne sont pas comprises et justifieraient d'autres études.

• **Nanotube de carbone et mésothéliome.** Les agents nanomanufacturés ont été introduits dans notre environnement en quantités rapidement croissantes au cours des dernières années, sans qu'on dispose d'information sur leur toxicité.

C'est en particulier le cas des nanotubes de carbone multiparois (MWCNT) dont les caractéristiques physiques proches de celles de certaines fibres minérales pathogènes sont, a priori, inquiétantes.

En 2008, une équipe japonaise (Takagi A et al. *J Toxicol Sci* 2008; 33: 105-16) a montré qu'une administration intrapéritonéale unique de MWCNT induisait des mésothéliomes péritonéaux chez la souris.

Plus récemment, une autre étude de la même équipe (Sakamoto Y et al. *J Toxicol Sci* 2009; 34: 65-76) a établi que chez le rat, une injection intrascrotale unique de MWCNT avait le même effet. Dans les deux études, un groupe témoin recevait de la crocidolite par la même voie : les effets observés avec les fibres d'amiante étaient les mêmes qu'avec les MWCNT dans la première ; aucun cas de mésothéliome péritonéal n'a été observé chez les 10 rats traités par la crocidolite dans la seconde.

• **Facteurs de risques et PARKINSON.** Une conférence de consensus sur les facteurs de risque environnementaux de maladie de PARKINSON s'est tenue aux USA en juin 2007.

Ses conclusions ont récemment été publiées (Bronstein J et al. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 117-21) : la maladie de PARKINSON a des déterminants multiples et susceptibles d'interagir chez une même personne ; le risque de développer cette maladie augmente avec l'âge, mais elle a aussi des causes génétiques (qui n'expliqueraient que moins de 10 % des cas) ; les hommes ont un risque plus élevé que les femmes d'être atteints de maladie. Il y a des preuves suffisantes que le tabagisme et la consommation de café sont des facteurs protecteurs.

Il y a des preuves limitées que l'exercice physique, l'hyperuricémie et la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sont protecteurs et que la consommation de produits laitiers, les professions agricoles, l'exposition à des pesticides et les antécédents de traumatisme crânien sont des facteurs de risque de la maladie.

• **Calcium pendant la grossesse et plombémie.**

Le plomb est absorbé dans le tube digestif en compétition avec le fer et le calcium.

Dans une étude en double aveugle conduite à Mexico entre 2001 et 2003, 670 femmes ont reçu du calcium (n=334) ou grossesse, les apports alimentaires énergétiques et de calcium, la prise volontaire de calcium pendant la grossesse était associée à une diminution de 11 % (4 µg/L) de la plombémie, plus marquée au second trimestre (14 %) qu'au troisième (8 %), chez les femmes les plus compliantes au traitement et chez celles qui avaient une plombémie supérieure à 50 µg/L (Ettinger AS et al. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 26-31).

• **Scorpions.** L'équipe du service de réanimation de Sfax (Tunisie) a analysé rétrospectivement, les 951 cas d'envenimation scorpionique qu'elle a traités entre 1990 et 2002 (*Bouaziz M et al. Toxicol 2008; 52: 918-26*). Les espèces impliquées dans cette région sont *Androctonus australis* et *Buthus occitanus*, mais c'est généralement *A. australis* qui est responsable de formes graves.

Sept cent soixante neuf (769) patients de cette série (80,8 %) avaient des complications cardio-respiratoires et/ou neurologiques de leur envenimation et tous (951) étaient symptomatiques. Les victimes étaient majoritairement des enfants (72 % < 15 ans) et des jeunes adultes (11,7 % âgés de 16 à 29 ans). Les piqûres touchaient surtout les pieds et les mains. Il n'y avait des signes locaux chez aucun des patients. Des complications neurologiques ont été observées chez 739 (77,8 %) d'entre eux, un coma chez 146 (15,4 %) et des convulsions chez 56 (6 %). Des troubles digestifs (vomissements ou diarrhée) étaient présents chez 700 (73,6 %), un œdème pulmonaire chez 585 (61,5 %) et un choc cardiogénique chez 195 (20,5 %). Les signes biologiques les plus souvent observés ont été une hyperglycémie, une hyperleucocytose et une hyperazotémie dans respectivement 39 %, 80 % et 10,7 % des cas. Soixante douze patients (7,5 %) sont décédés.

Les facteurs prédictifs d'une issue fatale étaient un âge inférieur à 5 ans (OR=1,27 ; IC95% : 1,01-2,41), une hyperthermie dépassant 38,5°C (OR : 2,79 ; IC95% : 1,33-5,84), un coma (Glasgow ≤ 8/15 ; OR : 9,87 ; IC95% : 2,05-47,5), un œdème pulmonaire (OR : 8,46 ; IC95% : 1,07-66,7), une hyperazotémie (OR : 4,02 ; IC95% : 1,80-8,96) et une hyperleucocytose (OR : 2,35 IC95% : 1,04-5,32).

Le traitement a été symptomatique dans tous les cas et environ 50 % des patients ont reçu du sérum antivenimeux (Institut Pasteur, Tunisie) ; les données présentées ne permettent pas d'évaluation de l'efficacité du traitement spécifique.

Robert GARNIER

Contact : http://www.srmlb-kboggg.be/congresse%20links/2009%2010%20TOXICOLOGIE%20Congress_announcement.pdf

• **SFT, 35^e Congrès de la Société Française de Toxicologie, 19-20 octobre 2009, Nancy, Thèmes.** De l'embryon au jeune adulte : toxicologie de la reproduction & toxicologie juvénile
Contact : <http://www.sftox.com/>

• **Toxicologie environnementale et agro-alimentaire dans l'espace francophone, 9-11 novembre 2009, Sousse (Tunisie), Colloque co-organisé par l'Association Africaine de Microbiologie et d'Hygiène Alimentaire et l'Association pour la Recherche en Toxicologie Thèmes.** Contaminants de l'environnement : pollution de l'air, des sols, des eaux ; micro-organismes toxiques : microalgues et cyanobactéries, moisissures ; contaminants alimentaires ; les déchets et leurs traitements
Contact : <http://www.aret.asso.fr/arc09sousse.htm>

• **STC, 48^e Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, 3-4 mai 2010, Marseille**
Contact : <http://www.toxicologie-clinique.org>

• **EAPCCT, 40^e Congrès international de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 11-14 mai 2010, Bordeaux**
Contact : <http://www.eapcct.org>

• **4^e Congrès de la SFMU, Urgences 2010, juin 2010**

• **SFTA, 18^e Congrès de la SFTA, Juan-les-Pins, 8-11 juin 2010**
Contact : <http://www.sfta.org>

• **ICT, 12^e International Congress of Toxicology, 11-15 juillet 2010, Barcelone**
Contact : <http://gestion.pacifico-meetings.com/www/iutox2010>

Philippe SAVIUC

AGENDA

• **EUROTOX, 11-16 septembre 2009, Dresde, 46^e Congrès de l'European Societies of Toxicology**

Thèmes. Toxicité des nanomatériaux, modèles physiologiques toxicocinétiques dans l'évaluation des risques, pesticides et santé humaine...

Contact : <http://www.eurotox2009.org/home.asp>

• **9^e Congrès mondial de l'International Society of Pharmacovigilance (ISoP), 6-9 octobre 2009, Reims**

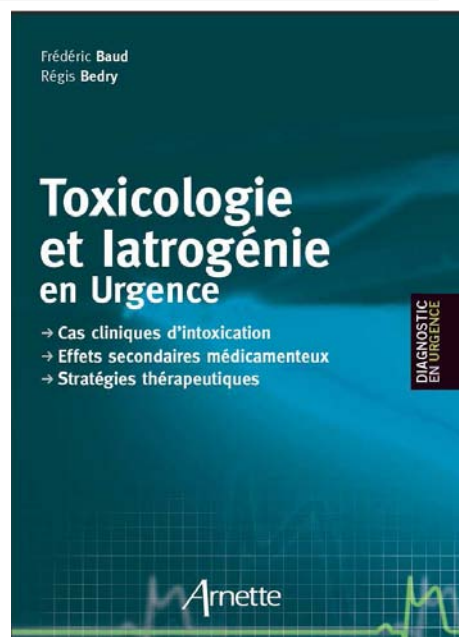
Contact : <http://www.isop2009.org>

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

Thèmes. Toxicologie environnementale et professionnelle, toxicologie judiciaire - alcool éthylique : effets comportementaux biomarqueurs de l'into-xication, législation

PUBLICATION

Toxicologie et iatrogénie.
F. Baud,
R. Bédry.



Le prochain numéro d'Infotox paraîtra vers décembre 2009