

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°33 - AVRIL 2010

Société de Toxicologie Clinique

Président

Dr F. FLESCHE (Strasbourg)

Vice-Présidents

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Pr B. MÉGARBANE (Paris)

Secrétaire Général

Dr C. CABOT (Toulouse)

Secrétaire Associé

Dr P. SAVIUC (Grenoble)

Trésorier

Dr R. GARNIER (Paris)

Trésorier Associé

Dr L. DE HARO (Marseille)

Membre co-opté Délégué au conseil

Dr A. DELAHAYE (Rodez)

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

N. FOUILHÉ SAM-LAÏ,

L. DE HARO, R. GARNIER,

P. SAVIUC

Sommaire

Edito 1

Méthadone..... 2

Notes de lecture..... 3

Agenda..... 7

Bloc Notes

Compte rendu de l'assemblée générale de la STC en page 7

Pourquoi notifier des cas d'intoxication à un Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) ?

La loi HPST de juillet 2009 annonce la déclaration des cas que doit effectuer un professionnel de santé lorsqu'il est confronté à une intoxication, quelle qu'elle soit. Un décret d'application devrait prochainement fixer les modalités et le champ de cette notification (toutes les intoxications ? Seulement les intoxications graves, rares, aux conséquences ou aux circonstances inattendues ?). Parfois, une notification peut-être directement sollicitée par le Ministère de tutelle, auprès des services d'urgences, comme ce fut le cas pour évaluer les éventuels risques liés à la consommation de Red Bull.

Ces cas notifiés, ajoutés aux cas d'intoxication collectés par les CAPTV durant leur activité de réponse à l'urgence toxicologique, permettent d'exercer une surveillance, d'émettre une alerte, de proposer après leur analyse des recommandations ou des mesures de gestion, de vérifier les effets attendus d'une modification de conditionnement, voire de permettre l'acquisition de connaissances, dans tous les champs de la toxicologie. En voici quelques exemples :

• **Médicament.** La mise sur le marché en 2008 dans le cadre du traitement substitutif de la dépendance aux opiacés de méthadone sous forme de gélules a fait soulever quelques craintes. Les résultats de la première année d'une surveillance sont présentés dans ce numéro.

• **Toxicomanie.** Des considérations juridiques ont fait remettre en cause un décret d'interdiction d'utilisation de poppers. A partir de l'analyse des cas recensés dans les bases des CAPTV, des recommandations ont pu être proposées ; par ailleurs, la présence de troubles visuels apparemment spécifiques a pu être confirmée.

• **Phytopharmaceutiques (pesticides).** L'analyse des cas d'intoxication par paraquat a permis de pointer, malgré l'encadrement réglementaire entourant la distribution de ces herbicides, la plus grande fréquence des

intoxications notamment volontaires aux Antilles en comparaison avec la métropole (le paraquat est depuis 2007 retiré du marché).

• **Accidents de la vie courante.** L'analyse rétrospective des cas d'exposition aux allume-feu a montré la sécurité des formes solides en comparaison avec les formes liquides (absence de pneumopathie d'inhalation).

• **Envenimation.** L'analyse des données des CAPTV a montré les faibles conséquences en termes d'envenimation de l'inquiétante installation d'une espèce de guêpe en provenance d'Asie, *Vespa velutina*.

• **Champignons.** A la suite du constat fait par le CAPTV d'Angers sur la survenue de formes neurologiques d'intoxication par morilles, l'analyse de trente années de recueil de cas dans les CAPTV a permis de confirmer cette forme clinique neurologique, peu fréquente, retrouvée dès les premières années du recueil (1976) et se manifestant par : vertiges, tremblements, troubles de la coordination motrice, ataxie et troubles visuels, susceptibles d'apparaître en moyenne dans les 12 heures qui suivent la consommation d'une grande quantité de morilles ; ces signes sont résolutifs en moyenne en 12 heures (jusqu'à 48 heures).

Les résultats de toutes ces analyses ont fait l'objet de rapports qui ont pu être présentés à l'un ou l'autre des derniers congrès de la Société de Toxicologie Clinique. Ces rapports sont disponibles sur le site des CAPTV (<http://www.centres-antipoison.net>). Ces études sont le témoin de la valorisation du recueil de l'activité quotidienne des CAPTV.

De futures études vont pouvoir être enrichies par les cas notifiés dans le cadre de la toxicovigilance et s'inscrire plus fortement dans la surveillance des expositions toxiques.

L'ensemble de ces éléments devrait pouvoir convaincre les lecteurs de l'importance de la notification des cas d'exposition toxique.

P. SAVIUC

**49^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique
22 - 25 mars 2011 à Chamonix**

PLAN DE GESTION DES RISQUES DE LA MÉTHADONE GÉLULE® : OÙ EN SOMMES NOUS ?

Lorsque la décision de commercialiser en France une nouvelle forme galénique de méthadone (gélules à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg) a été prise, l'Afssaps a émis des réserves sur les risques potentiels de déviation mais aussi d'intoxication avec cette forme solide. Un plan de gestion des risques a donc été mis en place, et le réseau des CAPTV français a été sollicité pour surveiller au niveau national les répercussions de l'arrivée de la forme gélule sur les comportements suicidaires et les intoxications pédiatriques avec la méthadone. Trois réseaux ont été mobilisés et Marseille a été désigné pour gérer les enquêtes de Pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance. Chaque réseau collectant des données sur les deux formes de méthadone était chargé de produire un rapport annuel sur les problèmes les concernant, et de fournir les dossiers impliquant les autres réseaux aux correspondants désignés. La forme gélule a été commercialisée le 15 avril 2008, date du début de l'enquête prospective par chaque réseau de vigilance. Comme tous les toxicologues cliniciens le savent, dès l'arrivée sur le marché d'un nouveau médicament, les CAPTV colligent quelques jours plus tard les premiers cas de comportements suicidaires avec ces produits, et ce fut encore le cas avec la forme gélule de la méthadone. Les résultats de la première année de surveillance (du 15 avril 2008 au 15 avril 2009) ont fait l'objet d'un rapport fourni à l'Afssaps en juillet 2009 et mis en ligne sur le site Internet des centres antipoison français au cours du premier trimestre 2010 (<http://www.centres-antipoison.net>). Rappelons les grandes lignes de ces résultats de la première année d'étude.

Quatre-vingt-cinq (85) dossiers ont été colligés (10 provenant du réseau de la pharmacovigilance et 75 provenant des CAPTV). Parmi ces dossiers, 3 observations de comportements suicidaires n'ont pas été analysés car la forme galénique de la méthadone n'a pu être précisée. La répartition géographique des observations sur le territoire français a été inégale, avec une très large prépondérance des cas dans un quart nord-est du pays (les CAPTV de Lille et surtout de Strasbourg apportant à eux seuls 40% des dossiers).

Concernant les comportements suicidaires, 68 dossiers ont été étudiés, concernant 20 cas avec la forme gélule et 48 cas avec la forme sirop. La comparaison entre les dossiers gélule versus les dossiers sirop a montré une absence de différence sur tous les critères étudiés : circonstances similaires (les patients suicidaires utilisent majoritairement leur propre traitement, le pourcentage de prise associée de toxiques est identique avec les deux formes et les toxiques associés sont les mêmes), même profil de gravité (pourcentages identiques d'intoxications graves et de décès, pas de différence sur les symptomatologies présentées, évolutions similaires, lieux de prise en charge et durées d'hospitalisation quasi identiques). Bref, des données plutôt rassurantes... Un résultat poussait tout de même à la réflexion : lorsque l'estimation du nombre de patients traités par

les deux formes de méthadone a été fournie par le laboratoire, nous avons pu alors constater que nous avions colligé 5,3 comportements suicidaires pour 1000 patients traités avec la forme gélule versus 1,5 comportements suicidaires pour 1000 patients traités avec la forme sirop (cette différence était significative : $p < 0,001$). Ces données confortaient l'idée communément admise qu'un patient suicidaire utilise plus volontiers des médicaments solides que liquides lors de son raptus auto-agressif.

Pour les intoxications pédiatriques, les données collectées ont été réduites : cinq accidents avec la forme gélule versus neuf accidents avec la forme sirop. Ces effectifs réduits ont limité les possibilités d'analyse statistique, mais plusieurs données méritaient d'être soulignées. Tout d'abord concernant les circonstances, il faut insister sur le fait que les cinq cas liés à la forme gélule ont toujours été la conséquence d'une négligence des parents (au moins un des deux parents était traité par méthadone) qui ont laissé à portée de l'enfant une gélule hors blister. Ces gélules sont conditionnées dans un blister sécurisé « child proof » qui a montré son efficacité si l'on regarde nos résultats (donnée confirmée au cours de la seconde année d'étude). En revanche, malgré un bouchon sécurisé, cinq enfants de notre série ont pu ouvrir eux-mêmes le flacon de méthadone sirop fermé mais à portée des enfants. Parmi les 14 observations d'intoxications pédiatriques de cette première année d'étude, une seule a été remarquable pour sa gravité. Ce cas colligé par le CAPTV de Lille est riche en enseignements. Il s'agit d'une fillette de quatre ans, trisomique 21 avec des antécédents de malformations cardiaques, qui a ingéré une gélule de méthadone de son père et provenant de Belgique. Cette gélule contenait 130 mg de méthadone, ce qui n'existe pas en France (dosage maximal de 40 mg). Malgré une prise en charge rapide et un traitement antidotique par naloxone, la fillette a présenté un arrêt respiratoire aux conséquences dramatiques (anoxie, infarctus cardiaque apical, cécité corticale et syndrome tétra-pyramidal spastique séquellaire). Cette bien triste observation confortait le bien fondé de la décision initiale de limiter la quantité de principe actif par gélule.

Les résultats de cette première année de surveillance ont été présentés lors de différentes commissions nationales impliquant l'Afssaps (commission des psychotropes et stupéfiants, commission de pharmacovigilance, commission d'autorisation de mise sur le marché). Si les données concernant les comportements suicidaires n'ont finalement pas étonné nos autorités, les données pédiatriques ont inquiété suffisamment pour que toutes les commissions demandent, entre autres, une année d'étude supplémentaire.

Où en sommes-nous désormais ? La seconde année d'étude vient de se terminer le 15 avril 2010. Les résultats sont en cours d'analyse et un rapport sera bientôt fourni à l'Afssaps. Ces derniers résultats ne seront rendus publics qu'après passage dans les différentes commissions. Nous ne trahisons cependant pas de secret majeur en précisant que, concernant les comportements suicidaires, la seconde année d'étude confirme les données préliminaires de la première année : profils similaires quelle que soit la forme de

méthadone mais, en rapportant le nombre de cas au nombre de patients traités, proportionnellement plus de cas avec la forme gélule.

Quant à la préoccupation liée à l'intoxication accidentelle des enfants, deux observations très proches (une provenant du CAPTV de Paris et une du CAPTV de Marseille) ne peuvent que prolonger l'inquiétude initiale. En effet, ces 2 enfants ayant ingéré de la méthadone gélule à 40 mg (1 gélule pour un et 2 gélules pour le second) devant leur maman ont été immédiatement amenés aux urgences où ils ont présenté un arrêt respiratoire rapidement après leur arrivée à l'hôpital. Tout s'est bien déroulé, mais ces deux enfants ne doivent leur survie qu'à la réactivité de leur maman respective et la rapidité de la prise en charge... Les parents avaient bien compris le risque potentiel de la prise de méthadone par un enfant.

C'est donc sur ce message de prévention auprès des personnes traitées que les autorités (Afssaps) se proposent d'insister.

LUC DE HARO

NOTES LECTURES

• Décès toxiques & accident de la vie courante.

Une publication de l'InVS (*Lasbeur L & Thelot B. BEH 2010; 8: 65-62*) analyse les causes de mortalité par accident de la vie courante en France, entre 2000 et 2006. La source des données est la base nationale des causes médicales de décès élaborée à partir des certificats de décès par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CepiDC-Inserm). En 2006, 18 549 décès par accident de la vie courante ont été identifiés (taux standardisé : 25,2 pour 100 000).

Les intoxications sont à l'origine de 1022 décès concernant 532 hommes (1,8 pour 100 000) et 490 femmes (1,2 pour 100 000). Plus de la moitié des décès par intoxication accidentelle sont survenus chez des personnes âgées de 65 ans ou plus. Le taux de mortalité augmente progressivement avec l'âge. Plus de 50 % des morts par intoxication du fait d'un accident de la vie courante sont dues à des médicaments.

Entre 2000 et 2006, le taux de mortalité standardisé du fait d'une intoxication par accident de la vie courante a peu varié pour les individus de moins de 65 ans mais il a un peu diminué pour les individus les plus âgés passant de 6,3 à 4,7 pour 100 000.

• **Cyanures & antidotes.** Une bonne revue de l'efficacité et de la tolérance des divers antidotes de l'intoxication cyanhydrique a été récemment publiée (*Hall AH et al. Crit Rev Toxicol 2009; 7: 541-552*). Expérimentalement et cliniquement, il n'y a pas de preuve d'une efficacité plus grande de l'un ou l'autre des agents disponibles. Le thiosulfate de sodium a des effets thérapeutiques retardés quand il est comparé aux autres produits disponibles.

En revanche, du point de vue de la tolérance, les antidotes disponibles sont très inégaux, les nitrites, le 4-diméthylaminophénol et l'EDTA-dicobaltique sont responsables d'accidents graves et fréquents. L'hydroxocobalamine, bien tolérée et rapidement efficace, a toutes les caractéristiques de l'antidote idéal.

• **Libérateurs de formaldéhyde.** Une revue récente de la littérature identifie les principaux conservateurs libérateurs de formaldéhyde (benzylhémiformal, bromonitrodioxane, bronopol, diazolidinyl urée, DMDM hydantoïne, imidazolidinyl urée, quaternium 15, hydroxyméthylglycinate de sodium) et leurs principales applications. Dans l'Union européenne, ils semblent assez rarement responsables de sensibilisation et d'eczéma de contact (*De Groot A et al. Contact Dermatitis 2010; 62: 2-17*).

Les sensibilisations à ces conservateurs ne s'expliquent par une sensibilisation au formaldéhyde que dans une partie des cas (40-60 % en moyenne et seulement 15 % pour le bronopol). Les concentrations en formaldéhyde résultant de la présence de ces conservateurs dans les préparations sont mal connues, mais il est établi qu'elles peuvent parfois dépasser 200 ppm (0,02 %), ce qui est suffisant pour provoquer une réaction allergique chez une partie des patients sensibilisés au formaldéhyde (*De Groot A et al. Contact Dermatitis 2010; 62: 18-31*).

• Crabe du cocotier & intoxication digitalique.

Une équipe néo-calédonienne a récemment rapporté deux cas d'intoxication mortelle par le crabe du cocotier (*Birgus latro* L.) et avec l'aide d'analystes parisiens, en a probablement expliqué le mécanisme (*Maillaud C et al. Toxicon 2010; 55: 81-86*). Les deux hommes, âgés de 41 et 75 ans, sont morts dans un tableau associant des troubles digestifs (vomissements pour les deux, diarrhée pour l'un d'entre eux), des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et une hyperkaliémie, précédant une asystole.

Des intoxications par *B. latro* ont été décrites depuis la fin des années 1970. Les manifestations observées étaient semblables à celles décrites chez ces deux patients. Ce crabe terrestre est très largement consommé en Asie du sud-est et en Polynésie. Il n'est que rarement responsable d'intoxications.

Expérimentalement, chez la souris, on a montré que les parties toxiques du crabe étaient l'hépatopancréas et, à un moindre degré, l'intestin. Cette observation a fait émettre l'hypothèse d'une intoxication liée à des agents contenus dans l'alimentation des crabes. *B. latro* mange de tout, mais dans les îles Loyauté où c'est un met apprécié, on considère qu'il ne faut le consommer qu'après l'avoir fait jeûner et qu'il est responsable d'intoxication quand cette consigne n'est pas respectée et que le crabe a consommé les fruits du faux-manguier (*Cerbera manghas*). *C. manghas* appartient à la famille des apocynacées. Ses fruits contiennent des cardénolides (glycosides digitaliques dont les plus importants sont la cerbéline (monoacétylnériifoline), le cerboside et la cerberigénine. La nériifoline, la cerberigénine et la cerbéline ont été recherchées dans les intestins de *B. latro*, et les plasmas des deux malades. Toutes trois étaient présentes et mesurables dans le crabe. Seule la nériifoline était détectable chez les deux patients.

L'intoxication par le crabe du cocotier est donc probablement une intoxication digitalique : les manifestations rapportées sont en faveur de cette hypothèse et la détection de nériifoline dans les deux cas présentés ici confirme cette hypothèse.

Il serait justifié d'essayer de traiter les prochains cas d'intoxication par des anticorps antidigitaliques.

• **DEHP & asthme.** Les effets perturbateurs endocriniens du phtalate de diéthylhexyle (DEHP) ont fait l'objet de très nombreuses études au cours de ces deux dernières décennies et ont justifié des limitations de l'utilisation de ce plastifiant qui a été naguère l'additif le plus souvent employé et présent aux plus fortes concentrations dans les polychlorures de vinyle (PVC) souples. Les effets du DEHP sur la reproduction ne sont pas ses seuls dangers.

Plusieurs études récentes sont en faveur d'une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant, associée à l'exposition au DEHP. La plus récente indique que la présence d'un revêtement de sol en PVC dans la chambre des enfants et celle des parents quand les enfants ont de 1 à 3 ans augmente le risque d'asthme chez les enfants, 5 ans plus tard (*Larsson M et al. Neurotoxicology 2009; 30: 822-831*). Deux études cas témoins, l'une suédoise (*Bornehag C et al. Environ Health Perspect 2004; 112: 1393-1397*) et l'autre bulgare (*Kolarik B et al. Environ Health Perspect 2008; 116: 98-103*) avaient précédemment montré une association entre la concentration de DEHP dans la poussière de maison et le risque d'asthme ou de dyspnée bruyante chez les enfants habitant le logement.

Quatre études, norvégienne (*Jaakkola JJ et al. Am J Public Health 1999; 89: 188-192*), russe (*Jaakkola JJ et al. Am J Public Health 2004; 94: 560-562*), finlandaise (*Jaakkola JJ et al. Am J Public Health 2000; 90: 797-799*) et suédoise (*Bornehag CG et al. Indoor Air 2005; 15: 48-55*) ont montré un excès de risque de troubles respiratoires chez les enfants habitant des logements dont les sols ou les murs étaient couverts de PVC.

• **Cardiotoxiques & émulsions lipidiques.** Deux publications récentes analysent les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance de l'administration intraveineuse d'émulsions lipidiques pour le traitement des intoxications aiguës compliquées, par des cardiotropes (*Cave G et al. Acad Emerg Med 2009; 16: 815-824*; *Jamaty C et al. Clin Toxicol 2010; 48: 1-27*). In fine, 23 études expérimentales, 50 cas cliniques et un cas d'intoxication animale ont été identifiés comme pertinents.

L'analyse de ces données montre que la perfusion d'une émulsion lipidique a :

- diminué la mortalité ou augmenté la DL50 de l'intoxication par la bupivacaïne, dans plusieurs espèces animales ;
- amélioré les constantes hémodynamiques et corrigé les troubles de la conduction intraventriculaire des animaux intoxiqués par la bupivacaïne ;
- rapidement guéri les troubles de la conduction, de l'excitabilité cardiaque et les troubles hémodynamiques induits par l'intoxication aiguë par divers anesthésiques locaux, dans une cinquantaine de cas humains ;
- diminué la mortalité et amélioré les troubles cardiovasculaires induits par la clomipramine, dans plusieurs espèces animales (mais n'a pas eu d'effet en cas d'intoxication aiguë par l'amitriptyline, chez le rat) ;
- corrigé les troubles de la conduction intraventriculaire dans un cas d'intoxication aiguë par l'imipramine et un autre cas d'intoxication par l'amitriptyline chez l'homme ;

- augmenté la DL50 du vérapamil chez le rat (mais n'a pas diminué la mortalité de l'intoxication par la nifédipine, dans la même espèce) ;
- amélioré les troubles cardiovasculaires dans deux cas humains d'intoxication par le vérapamil ;
- n'a pas modifié la mortalité de l'intoxication par propranolol chez le rat ;
- diminué la mortalité de l'intoxication par la chlorpromazine chez le lapin ;
- rapidement amélioré les troubles hémodynamiques et électrocardiographiques dans un cas d'intoxication aiguë par l'halopéridol.

Globalement, l'administration intraveineuse d'une émulsion lipidique semble avoir un effet bénéfique sur les complications cardiaques des intoxications aiguës par des agents cardiotropes et liposolubles, probablement par « simple siphonage » (déplacement des sites de fixation cardiaques vers les lipides de l'émulsion).

Ce traitement a généralement été bien supporté mais le nombre total de cas traités est faible. Les risques d'embolie pulmonaire et/ou d'interaction avec les autres traitements médicamenteux administrés simultanément (du fait même de l'effet de siphonage recherché) sont réels, même si de tels effets n'ont pas encore été rapportés.

Les preuves expérimentales et cliniques de l'efficacité semblent toutefois suffisantes pour proposer d'essayer l'administration intraveineuse d'une émulsion lipidique, en cas d'intoxication aiguë par un agent cardiotoxique et lipophile, compliquée de troubles de la conduction, de l'excitabilité ou de la contractilité cardiaque.

Le protocole généralement utilisé comporte l'administration d'un bolus de 1,5 mL/kg d'Intralipide® à 20 % par voie intraveineuse, suivi de la perfusion de 0,25 à 0,5 mL/kg en 30 à 60 minutes. En cas d'asystolie persistante, le bolus initial peut être répété une ou deux fois.

• **Cancer des fosses nasales & poussières de bois et cuir.** Une étude cas-témoin (113/336) italienne a récemment montré des excès de risque d'adénocarcinome des fosses nasales ou des sinus associés à des expositions professionnelles à la poussière de bois (OR=58,6 ; IC95% : 23,7-144,8) et aussi la poussière de cuir (OR=26,6 ; IC95% : 5,1-139,0) et aux solvants organiques (OR=8,2 ; IC95% : 4,3-15,7). Après ajustement sur les autres facteurs de risques, les odds ratios associés aux expositions à la poussière de cuir et aux solvants organiques restaient significativement augmentés (respectivement de 32,8 et 2,2).

En revanche, l'excès de risque observé avant ajustement pour les expositions au formaldéhyde disparaissait quand les co-expositions étaient prises en compte. Des excès de risque de carcinome épidermoïde spinocellulaire étaient associés aux expositions aux fumées de soudure et à l'arsenic (OR respectivement égaux à 3,7 et 4,4 après ajustement sur les autres facteurs de risque) (*d'Errico et Al. Occup Environ Med 2009; 66: 448-455*). Pour les poussières de bois et de cuir et aussi pour les fumées de soudure, cette étude confirme des associations déjà connues. Les excès de risque de tumeurs observés avec les expositions aux solvants et à

l'arsenic n'étaient, en revanche, pas attendus. Il faut les interpréter avec prudence, même si une augmentation du risque avec la dose cumulée est un argument en faveur d'un lien causal, dans les deux cas.

• **Fer & N-acétylcystéine per os.** En cas d'intoxication aiguë par le fer, le principal organe cible est le foie et le mécanisme de l'hépatotoxicité du fer généralement proposé est la production de radicaux hydroxyles puis la peroxydation des lipides intracellulaires conduisant à la production de nouveaux radicaux libres et à une cytolysse. L'inhibition de la peroxydation lipidique est dépendante du glutathion réduit (GSH). Il semblait donc que l'administration de N-acétylcystéine (NAC), précurseur du GSH, aurait un effet protecteur en cas d'intoxication par le fer.

Pour documenter cette hypothèse, une équipe israélienne (*Abu-Kishk I et al. Am J Emerg Med 2010; 28: 8-12*) a administré du fer à 2 groupes de rats (400 mg/kg par voie orale) ; dans le groupe 2 cette opération a été suivie de l'administration de NAC (140 mg/kg per os). Deux groupes témoins ont reçu de la NAC seulement ou de l'eau distillée. C'est dans le groupe 2 que la mortalité a été la plus élevée et paradoxalement, que la déplétion en GSH hépatique a été la plus marquée. Les dosages du fer sérique dans les 2 groupes traités par le métal donne probablement l'explication. Le fer sérique était 2 fois plus élevé dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : l'explication est probablement que la NAC a massivement augmenté l'absorption digestive du fer.

Le mécanisme de cette augmentation du passage systémique est inconnu. Il ne faut donc pas administrer de NAC par voie digestive, en cas d'intoxication aiguë par ingestion de fer. Il serait justifié de vérifier qu'administrée par voie parentérale, la NAC a bien un effet protecteur.

• **Tabac & cancer des voies urinaires.** Une étude cas-témoin conduite dans le New Hampshire montre que le risque de cancer des voies urinaires associé au tabagisme a augmenté progressivement entre 1994 et 2004. Les odds ratios (OR) pour les périodes 1994-1998, 1998-2001 et 2002-2004 étaient respectivement de 1,4, 2 et 2,6 pour les anciens fumeurs et de 2,9, 4,2 et 5,5 pour ceux qui fumaient encore. Dans toutes les périodes, le risque augmentait avec le tabagisme cumulé. Cette augmentation du risque de cancer urothélial malgré l'augmentation de la part relative de la consommation de cigarettes légères suggère, selon les auteurs, une modification de la composition des cigarettes et l'apparition d'agents cancérigènes autres que les hydrocarbures aromatiques polycycliques des goudrons, ou une augmentation de leur concentration. Pour étayer cette hypothèse, ils indiquent une augmentation *de facto* de la concentration moyenne de β -naphtylamine dans les cigarettes.

D'autres hypothèses explicatives sont possibles : par exemple, les cigarettes légères modifient la consommation : l'inhalation des fumées est plus profonde, ce qui pourrait augmenter l'absorption respiratoire de leurs composants et aussi leur composition (la concentration en nitrosamines et/ou en hydrocarbures polycycliques) ; cette augmentation

apparente du risque pourrait aussi seulement traduire la diminution progressive de l'exposition des non-fumeurs au tabagisme passif (*Baris D et al. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1553-1561*).

• **Pesticides & leucémie.** Une méta-analyse de 15 études épidémiologiques du risque de leucémie chez l'enfant dans lesquelles des informations sur l'exposition résidentielle à des pesticides étaient disponibles pour l'une au moins de trois périodes a priori considérées comme déterminantes (préconception, grossesse ou petite enfance) a été réalisée (*Turner MC et al. Environ Health Perspect 2010; 118: 33-41*).

Elle a montré des excès de risque de leucémie associés à l'exposition résidentielle, pendant la grossesse, à des pesticides sans précision du type (OR=1,54 ; IC95% : 1,13-2,11), à des insecticides (OR=2,05 ; IC95% : 1,80-2,32) ou à des herbicides (OR=1,61 ; IC95% : 1,20-2,16). Des excès de risque statistiquement significatifs étaient également associés à l'exposition résiduelle à des pesticides pendant l'enfance (OR=1,38 ; IC95% : 1,12-1,70), en particulier à des insecticides (OR=1,61 ; IC95% : 1,33-1,95), mais pas à l'exposition à des herbicides (OR=0,96).

• **Ecstasy & apnées du sommeil.** L'utilisation d'ecstasy augmente le risque d'apnées du sommeil. Une équipe nord-américaine (*McCann VD et al. Neurology 2009; 73: 2011-2017*) a réalisé des enregistrements polysomnographiques de 71 utilisateurs de méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) après deux semaines de sevrage et de 62 témoins. Le risque d'apnées du sommeil était significativement augmenté chez les utilisateurs de MDMA : OR=8,5 (IC95% : 2,4-30,4) après ajustement sur l'indice de masse corporelle, le sexe et l'âge. Il augmentait avec l'utilisation cumulée de MDMA. Dans cette étude, l'excès de risque d'apnées du sommeil associé à l'utilisation de MDMA était supérieur à celui lié à l'obésité (OR=6,9 ; IC95% : 1,7-28,2).

• **Mercurie & autisme.** Depuis une dizaine d'années, une abondante littérature parascientifique défend l'hypothèse d'un lien causal entre l'exposition au mercure et l'autisme (et les syndromes apparentés) et recommande le traitement des autistes par des chélateurs. Une étude récente (*Hertz-Picciotto I et al. Environ Health Perspect 2010; 118: 161-166*) a comparé les concentrations sanguines de mercure de 332 enfants autistes, 68 enfants avec un retard du développement intellectuel et 166 témoins. Aucune différence n'a été observée entre les autistes et les témoins après ajustement sur la consommation de poissons. Les enfants avec un retard intellectuel avaient une mércuriémie plus basse que les autres. Les seuls enfants dont la mércuriémie était significativement élevée étaient ceux qui étaient porteurs d'amalgames et consommateurs de chewing-gums ou atteints d'un bruxisme.

• **Arsenic & environnement.** En Lorraine, dans la région des anciennes mines de fer, la concentration d'arsenic dans les sols est élevée. Une étude récente a recherché si ces sols riches en arsenic étaient à l'origine d'une contamination des adultes et/ou des enfants de plus de 7 ans. Cette étude transversale,

conduite chez 322 personnes et utilisant la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique (Asi), de l'acide monométhylarsonique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) comme indicateur de l'exposition, élimine une contamination par les sols. La moyenne géométrique de la concentration de la somme Asi + MMA + DMA était de 4,4 µg/g de créatinine. Les seuls déterminants identifiés de l'arsenicurie étaient les consommations de produits de la mer, de vin et de bière (Fillol C et al. *Sci Total Environ* 2010; 408:1190-1194).

• **Envenimation par serpent & pantalon en jean.**

On dit habituellement que le port de pantalons est propre à protéger des morsures de serpents, mais des publications rapportent des morsures des membres inférieurs avec envenimation malgré le port de pantalon en toile fine. Une équipe californienne (Herbert SS et Kayes WK. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 830-836) a vérifié expérimentalement l'efficacité des jeans.

Ils ont fait attaquer par des crotales californiens (*Crotalus oreganus helleri*) des gants en latex remplis d'une solution aqueuse à pH 7,4 et protégés ou non par de la toile de jean. L'injection de venin dans les gants protégés était diminuée en moyenne de 60 %, quelle que soit la taille du crotale ; ce qui indique que les jeans sont protecteurs mais qu'ils ne préviennent pas complètement les envenimations, même si les morsures blanches (sans envenimation) sont plus fréquentes avec jeans que sans (31 % vs 8 %).

• **Orlistat et intoxication de l'enfant.** Le centre antipoison du Texas (Forrester MB. *J Emerg Med* 2009; 37: 396-399) a rapporté 92 cas d'exposition d'enfants de moins de 6 ans à l'orlistat. La dose supposée ingérée était précisée dans 76 cas. Dans plus de 85 % des cas, elle était inférieure à 120 mg. Seulement 6 enfants ont eu des effets indésirables ; il s'agissait de diarrhée (4), de vomissements (1) et d'une autre manifestation non spécifiée mais seulement 42 % d'entre eux ont bénéficié d'un suivi.

• **Cobalt & prothèse de hanche.** Les cas d'intoxication systémique humaine par le cobalt sont rares. Ils ont principalement été rapportés après des expositions professionnelles au métal ou à ses dérivés inorganiques et après consommation de bières contenant du cobalt utilisé pour modifier la texture de la mousse.

En 2006, STEENS et al (*Orthopäde* 2006; 35: 860) ont rapporté un cas d'altération de la vision et de l'audition associé à une métallose avec une concentration sérique très élevée de cobalt chez un individu porteur d'une prothèse de hanche.

Un nouveau cas du même type vient d'être publié (Oldenburg M et al. *J Arthroplasty* 2009; 24: 825.e15-825.e20). Un homme de 55 ans, porteur d'une prothèse de hanche en céramique, l'a brisée au cours d'une chute, deux ans après qu'elle ait été mise en place. Trois mois après l'accident, la prothèse a été remplacée par une autre (métal/polyéthylène), mais des fragments de la prothèse initiale en céramique sont restés *in situ*. Un peu plus de deux mois après cette intervention chirurgicale, le patient a commencé à se plaindre d'une asthénie et de difficultés de concentration ; les explorations réalisées ont révélé une hypothyroïdie qui a entraîné la mise en œuvre

d'un traitement substitutif. Deux mois plus tard sont apparues des paresthésies des extrémités puis des convulsions, une perte de poids, une coloration des ongles, un eczéma et une diminution de l'audition. Les explorations réalisées ont confirmé une neuropathie périphérique et révélé une cardiomyopathie. Parallèlement, des douleurs de la hanche étaient apparues et une ré-intervention a été programmée ; elle a montré une métallose massive avec une usure de la nouvelle tête fémorale sur des débris de la précédente. La métallose a été éliminée et la prothèse remplacée. Au cours des 6 mois suivants, l'hypothyroïdie et la cardiomyopathie ont régressé. La neuropathie périphérique et les troubles de l'audition ont persisté. Au moment de la dernière intervention chirurgicale, la cobaltémie était de 625 µg/L (N < 5 µg/L). Elle a diminué jusqu'à 34 µg/L puis a ré-augmenté progressivement jusqu'à 80 µg/L, 3 ans plus tard, indiquant une probable attaque de la nouvelle prothèse métallique.

• **HAP & QI.** Le quotient intellectuel (QI) de 249 enfants de femmes d'origine dominicaine ou appartenant à la communauté noire et vivant à New York et non fumeuses a été mesuré à l'âge de 5 ans. L'exposition prénatale aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) avait été mesurée sur un prélèvement atmosphérique unique pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse. Les HAP mesurés étaient le benz(a)anthracène, le chrysène, le benzo(b)fluoranthène, le benzo(k)fluoranthène, le benzo(a)pyrène, l'indéno(1,2,3-cd)pyrène, le dibenz(a,h)anthracène et le benzo(g,h,i)pérylène.

Le QI des enfants était significativement associé à l'exposition prénatale aux HAP : celui des enfants dont l'exposition était inférieure à la médiane était de 4-5 points supérieur à celui des enfants dont l'exposition était supérieure à la médiane et il existait une corrélation inverse entre le logarithme des concentrations prénatales d'HAP et le QI des enfants. Les relations persistaient après ajustement sur le niveau d'éducation des mères, leur âge, leur origine ethnique, le sexe des enfants et la durée de la gestation.

Cet effet négatif apparent de l'exposition prénatale aux HAP sur le QI des enfants à 5 ans doit cependant être considéré avec prudence en raison de l'absence de prise en compte d'éventuelles co-expositions (par exemple au plomb ou au mercure), de l'évaluation de l'exposition prénatale par un prélèvement unique, de l'absence de justification du choix des HAP retenus pour le mesurage et de l'absence d'explication sur la fabrication de l'indicateur d'exposition à l'ensemble des HAP à partir des concentrations individuelles de chacune des 8 substances prises en compte (Perera FP et al. *Pediatrics* 2009; 124: e195-e202).

• **Rayonnements électromagnétiques & hypersensibilité.** L'hypersensibilité aux rayonnements électromagnétiques est l'une des pathologies environnementales productrice de beaucoup de littérature parascientifique mais de seulement un petit nombre d'études scientifiques. Une des hypothèses émises sur le net pour expliquer la prétendue hypersensibilité de certains individus aux rayonnements électromagnétiques est une surcharge en métaux lourds, en particulier en mercure, par exemple du fait

d'amalgames dentaires. Certains sites proposent même un traitement chélateur des patients rapportant une hypersensibilité aux rayonnements électromagnétiques. Une équipe allemande (*Ghezal-Ahmadi D et al. Sci Tot Environ 2010; 408: 774-778*) a comparé les concentrations sanguines de cadmium, de mercure et de plomb, chez 132 personnes rapportant une hypersensibilité aux rayonnements électromagnétiques et chez 101 témoins. Elle n'a observé aucune différence.

• **Russula subnigricans & rhabdomyolyse.** Un nouveau cas de rhabdomyolyse massive après consommation de *Russula subnigricans* vient d'être (très) brièvement rapporté par une équipe de radiologues et d'urgentistes japonais dans le seul but de montrer l'aspect des masses musculaires à l'IRM (*Nishiyama K et al. Emerg Med J 2010; 27: 61*).

• **Ingestion de corrosif & scanner thoracique.** Une équipe coréenne (*Ryu HH et al. Clin Toxicol 2010; 48: 137-142*) a évalué rétrospectivement la valeur prédictive du scanner thoracique pour le diagnostic d'une sténose œsophagienne après ingestion de substances corrosives. Les 49 patients de la série ont été pris en charge par la même équipe entre 1998 et 2009. Ils ont eu un scanner thoracique avant la 72^{ème} heure. Tous ont également eu un examen endoscopique œsogastroduodénal précoce. La sténose œsophagienne a été diagnostiquée par un examen radiographique avec opacification digestive juste avant la sortie de l'hôpital. Les lésions œsophagiennes ont été classées selon la gravité des lésions, en 6 stades à l'examen endoscopique et en 4 stades au scanner.

La sensibilité et la spécificité des systèmes d'évaluation de la gravité des lésions ont été évaluées. *In fine*, l'examen tomodensitométrie est plus sensible et plus spécifique que l'endoscopie digestive pour la prédiction de la sténose œsophagienne. L'établissement de courbes ROC a montré que l'aire sous la courbe était plus grande pour le scanner que pour l'endoscopie, mais que cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,08$).

Robert GARNIER

VIE DE L'ASSOCIATION

L'assemblée générale de la STC s'est déroulée le 3 mai 2010 à Marseille à l'occasion du dernier congrès. Le bureau a été renouvelé. M. MATHIEU avait démissionné, remplacé par A. Delahaye. Ont été élus/reconduits C. CABOT, B. MÉGARBANE et R. GARNIER. Les fonctions de chacun sont celles figurant en page 1 de ce numéro. La présidente F. Flesch a particulièrement insisté sur la nécessaire mobilisation de la STC envers « les jeunes » afin d'assurer « la relève ». Les prix PAUL MAHIEU (attribué à A. SEIDOWSKY pour son article « Metformin-associated lactic acidosis : a pronostic and therapeutic study » paru dans *Crit Care Med*) et CHANTAL BISMUTH (attribué à une interne A. JEANNE pour le poster « Saturnisme subaigu chez un enfant de 8 ans après ingestion d'un corps étranger ») seront dorénavant accompagnés des inscriptions gratuites à la STC pour 1 an et au congrès suivant de la STC, sur proposition de

communication acceptée par le comité scientifique. L'autre axe des perspectives est celui de la collaboration avec des institutions de pays européens (CAP allemands, « KliniTox »...) et la collaboration renforcée avec d'autres sociétés savantes : SFTA (congrès commun à Chamonix, participation conjointe à Eurotox 2011, projet de recommandations pour la pratique concernant l'analyse toxicologique en urgence), SFMU (représentation d'A. DELAHAYE pour la poursuite de l'organisation de sessions de toxicologie au congrès « Urgences »), et Société Marocaine de Toxicologie Clinique et Analytique.

AGENDA

• **SFMU, 4^e Congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence, Urgences 2010, 2-4 juin 2010, Paris**

Thèmes : Screening toxicologique en urgence, prélèvements d'organes chez un sujet décédé par intoxication, surdosage digitalique, intoxications chez l'enfant, cardiotropes, soumission chimique.

Contact : <http://www.urgences-lecongres.org/fr>

• **SFTA, 18^e Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique, 9-11 juin 2010, Juan-les-Pins**

Thèmes : Toxicologie clinico-biologique, toxicologie judiciaire, sécurité alimentaire et de l'environnement, santé au travail, dopage et substances de la performance, interprétation des résultats, nouveaux développements analytiques

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

• **ARET, Colloque de l'Association pour la recherche en Toxicologie, 10-11 juin 2010, Paris**

Thèmes : « ...omiques » en toxicologie

Contact : <http://www.aret.asso.fr>

• **ICT, 12^e International Congress of Toxicology, 19-23 juillet 2010, Barcelone**

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

• **SFET, 13-14 décembre 2010, Institut Pasteur, Paris, 18^e Rencontres en Toxinologie de la Société Française pour l'Etude des Toxines**

Thème principal : Avancées et nouvelles techniques en toxicologie

Contact : <http://www.sfet.asso.fr/>

• **SFTA, STC, SoHT, 19^e Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique, 49^e Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Society of Hair Testing annual meeting, 22-25 mars 2011, Chamonix**

Contact : http://sfta.org/presentation/main/manifestations/CHAM2011/cham_program.html

• **EAPCCT, 31^e Congrès international de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 24-27 mai 2011, Dubrovnik**

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

• **Eurotox 47^e Congrès de l'European Societies of Toxicology, 28-31 août 2011, Paris**

Contact : http://www.eurotox.com/pag.asp?ID_pagina=68

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ