

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°34 - JUILLET 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 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

F. FLESCHE, N. FOUILHÉ SAM-
LAÏ, L. DE HARO, R. GARNIER,
P. SAVIUC, C. TOURNOUD,
A. VILLA.

Sommaire

Édito 1

Résumés de congrès .. 2-15

Notes de lecture 15-19

Agenda..... 19

Questionnaire junior..... 20

Bloc Notes

Le congrès de la STC
(Chamonix, 22-25 mars 2011)
est commun avec la
SFTA et la SOHT.

Deadline des abstracts
le 15 novembre 2010

Éditorial

Seniors / juniors : où se situe le curseur ?

« La jeunesse n'est pas une période de la vie, elle est un état d'esprit, un effet de la volonté, une qualité de l'imagination, une intensité émotive, une victoire du courage sur la timidité, une victoire du goût de l'aventure sur l'amour du confort. On ne devient pas vieux pour avoir vécu un certain nombre d'années mais parce qu'on a déserté son idéal. Vous êtes aussi jeune que votre foi, aussi vieux que votre doute, aussi jeune que votre espoir, aussi vieux que votre abattement... ». Ces paroles ont été prononcées par le Général MAC ARTHUR en 1945.

Probablement que la plupart des toxicologues "vieillissants" se sont reconnus dans le qualificatif « jeune » ; ils sont restés jeunes car ils ont su garder cette merveilleuse faculté d'étonnement vis à vis de cet environnement dans lequel homme, nature et xénobiotiques sont étroitement intriqués.

Ils ont également su acquérir, au fil des années, un professionnalisme qui mérite d'être transmis à tous ces juniors qui ont découvert dans la toxicologie un réel centre d'intérêt, même si leur cheminement professionnel ne leur a pas forcément permis d'exercer cette discipline au quotidien.

Ne pourrions-nous envisager de créer une sorte de compagnonnage permettant à un senior d'entraîner dans son sillage un

junior ? Le ciment de ces binômes pourrait être des centres d'intérêt communs, indépendamment des lieux de résidence de chacun. Ce parrainage pourrait se traduire, par exemple, par le partage d'expérience, par des échanges réguliers sur des travaux en cours ou encore par la participation à des groupes de travail. En effet le senior, en raison de multiples sollicitations, n'est souvent plus en mesure d'être présent à toutes les réunions ou groupes de travail et pourrait peut-être ainsi se faire représenter par son « junior associé ».

Ces juniors parrainés pourraient aider le senior dans un certain nombre de ses tâches (relecture, bibliographie, compte-rendu...) et être les porte-parole des pré-occupations des toxicologues dans leur milieu professionnel respectif. Une commission « junior » pourrait également se créer au sein de la STC, comme ceci est déjà le cas au sein de la SFTA ou de la SRLF.

Enfin, à la question « où se situe le curseur ? » il n'appartient qu'à nous de démontrer que les années ne rident que la peau et que si l'âme reste intacte, le curseur n'existe plus !

Ainsi, afin de pouvoir évaluer les souhaits des uns et des autres, il est souhaitable que chacun remplisse le questionnaire joint en dernière page.

Françoise FLESCHE, Présidente

Des congrès en veux-tu en voilà !

Ce numéro d'Infotox est en grande partie le reflet de l'actualité puisqu'il fait état du contenu des multiples congrès qui se sont déroulés en France entre début mai et mi-juin : Société de toxicologie clinique (3-4 mai, Marseille), EAPCCT (11-14 mai, Bordeaux), Médecine et santé au travail (1-4 juin, Toulouse), Urgences 2010 (2-4 juin, Paris) et Société française de

toxicologie analytique (9-11 juin, Antibes/Juan-les-Pins). Des « reporters » ont bien voulu transmettre ce qui leur a paru remarquable. Qu'ils en soient remerciés ! Sans oublier l'auteur des notes de lecture. Ainsi, chacun d'entre-nous devrait trouver à un endroit ou l'autre de ce numéro matière à intérêt.

LA RÉDACTION

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

48^e CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ DE TOXICOLOGIE CLINIQUE, 3-4 MAI 2010, MARSEILLE

Abstracts accessibles à <http://www.toxicologie-clinique.org/> puis « Archives congrès ».

La première session a été consacrée aux **intoxications par les médicaments psychotropes**.

• **Relation PK/PD.** B. MÉGARBANE a rappelé que la relation PK/PD entre la concentration plasmatique d'un psychotrope et la profondeur des troubles de conscience était décrite par une fonction sigmoïdale, de telle sorte qu'en phase précoce, une baisse notable de la concentration plasmatique ne s'accompagnait d'aucune modification de la profondeur du coma et qu'ensuite, un réveil assez rapide était observé pour une diminution modérée de la concentration (Mégarbane B & Baud FJ. *Prise en charge des intoxications par psychotropes en réanimation : actualités et perspectives*).

• **IRS.** P. SAVIUC (Grenoble) a présenté l'analyse des cas d'exposition à des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) enregistrés dans les bases de données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) français, entre 1999 et 2009 (Saviuc P pour les CAP français. *Intoxications par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Expérience des Centres Antipoison français*). Seuls les cas d'exposition à une seule spécialité ont été pris en compte, soit 9783 cas (29% de l'ensemble des cas d'exposition par IRS).

Globalement, la gravité des intoxications résultant de ces expositions est faible. Les intoxications par la venlafaxine sont significativement plus sévères, dans cette série (1,8% vs 0,8% des cas) : elles ont plus souvent induit des convulsions (2,1 vs 0,7%) et des anomalies électrocardiographiques (7,4 vs 3,1%).

• **Méprobamate.** P. HARRY a présenté une étude angevine comparant la gravité des intoxications volontaires par le méprobamate (MPB), les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les benzodiazépines (BZD), en analysant les cas rapportés au CAPTV d'Angers entre 1999 et 2008 (Hamel JF, Quinton P, Lagarce L, Boels D, Harry P. *Evaluation de la gravité des intoxications volontaires par le méprobamate*). Les associations ATC-MPB ont été exclues. Les critères de gravité retenus étaient les suivants : coma de score de Glasgow inférieur à 8, arrêt cardiaque, choc, pression artérielle systolique < 85 mm Hg, troubles du rythme cardiaque, pneumopathie d'inhalation, hypothermie, rhabdomyolyse, séjour en réanimation, intubation/ventilation, recours aux sympathomimétiques.

Les nombres de cas inclus sont respectivement de 1361, 1063 et 3354 pour le MPB, les ATC et les BZD. La présence d'au moins un critère de gravité était de 32,3% avec le MPB, 25,9% avec les ATC et 4% avec les BZD ($p < 10^{-4}$). De même, c'est avec le MPB que les décès étaient les plus fréquents (3,3% vs 1,7% avec ATC, 0,1% avec BZD ; $p < 10^{-4}$).

• **Méthocarbamol.** L. Lagarce et al. (Angers) ont rapporté 56 cas d'exposition au méthocarbamol

(Lumirelax[®]) dont 9 cas d'intoxication volontaire mono-médicamenteuse (Lagarce L, Boels D, Bretau-deau M, Harry P, Turcant A. *Le méthocarbamol : un carbamate caché*). Aucun cas grave n'a été observé. Trois intoxiqués seulement ont été symptomatiques et ils n'étaient que somnolents. La sécurité des conditionnements disponibles semble donc acceptable. Les auteurs ont pu obtenir des dosages plasmatiques dans 8 des cas présentés. Ils signalent une réaction croisée avec le méprobamate quand c'est la méthode de dosage colorimétrique de ce dernier médicament qui est employée.

Quelques communications ont été sélectionnées :

• **Aconitum napellus.** L'équipe CAPTV de Marseille a rapporté un cas d'intoxication sévère par l'aconitine, secondaire à l'ingestion de 5 ou 6 follicules d'*Aconitum napellus*, par un homme de 66 ans, qui les croyait comestibles ; les désordres observés ont été des troubles du rythme et de la conduction cardiaques supra-ventriculaires et ventriculaires qui ont été traités symptomatiquement. Une guérison complète a été obtenue en 48 heures (Dhelens C, Chau Hu P, Mattys M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, de Haro L. *Troubles cardiaques sévères après ingestion de follicules d'Aconit*).

• **Allume-feu.** F. FLESCH (Strasbourg) a rapporté les résultats d'une étude comparative des cas d'exposition à des allume-feu solides (2743 cas) et liquides (1394 cas) enregistrés dans le SICAP (Système d'information des CAPTV français) entre 1999 et 2009 : 52,8% des expositions à des allume-feu liquides (AFL) ont été suivies de symptômes contre seulement 12% des expositions à des allume-feu solides (AFS). Quatre-vingt-neuf cas de pneumopathie d'inhalation ont fait suite à l'ingestion d'AFL (6,4% des cas) ; aucun cas n'a été observé après l'exposition à des AFS. Les AFL sont beaucoup plus dangereux que les AFS et sont cependant beaucoup plus utilisés. Une information des consommateurs est recommandée (Flesch F, Saviuc P, Manel J. *Exposition aux allume-feu liquides et solides. Bilan des données des Centres Antipoison et de Toxicovigilance*).

• **Buflomédil.** Une première enquête commune des CAPTV (1984-96) et des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français avait analysé 105 cas graves d'intoxication par le buflomédil et montré que les décès étaient possibles dès 3 g. Ces résultats présentés à l'AFSSAPS avaient conduit au passage en liste I du médicament, à la modification du RCP et à la limitation à 3 g du conditionnement des deux dosages (150 et 300 mg) du buflomédil. En 1998-2004, une nouvelle étude rétrospective des CAPTV-CRPV a analysé 223 cas d'intoxications volontaires dont 100 cas graves et 24 décès. Elle a aussi montré que la mort pouvait résulter d'une prise de moins de 3 g. A la suite de ce second rapport, l'AFSSAPS a retiré du marché la forme unitaire à 300 mg et limité aux artériopathies des membres inférieurs les indications du dosage à 150 mg. Le suivi prospectif des nouveaux cas notifiés aux CAPTV en 2007 et 2008 a identifié 51 nouveaux cas (Pulce C, Saviuc P, Garnier R, Bidault I, Vial T & Comité de coordination de toxicovigilance. *Buflomédil : impact des mesures de*

minimisation de risque d'intoxication aiguë après deux années de surveillance). La sévérité de l'intoxication n'a pas diminué (39% des cas en 2007-2008 vs 45% pendant la période précédente). Le risque de décès non plus (6% vs 10%). Huit cas impliquaient encore les comprimés à 300 mg retirés du marché depuis 2006. Les cas d'intoxication par les comprimés à 150 mg sont toujours aussi fréquents 0,22 cas pour 100.000 boîtes vendues (0,20 en 1998-2004) et toujours aussi graves (30% des cas vs 33%). Ils continuent d'impliquer majoritairement des individus jeunes (< 30 ans) alors que la seule indication du médicament qui persiste ne les concerne pas.

• **Toxicologie marine.** L. de Haro (Marseille) a fait le point des nouveaux acquis dans ce domaine (de Haro L. *Nouveautés en Toxicologie marine*). Il a souligné les importants progrès réalisés au cours de la dernière décennie et souligné les effets du réchauffement climatique sur l'évolution de la faune et de la flore méditerranéennes qui se sont enrichies d'espèces autrefois exotiques :

- **Saupe.** Des cas de plus en plus nombreux de syndrome hallucinatoire sont rapportés après ingestion de saupe (*Sarpa salpa*) méditerranéenne (Ozun J, Tichadou L, de Haro L, Hayek-Lantois M. *Hallucinations après consommation de Saupes : une nouvelle observation d'ichthyoalleinotoxisme colligée au CAP de Marseille*). Le rôle de *Caulerpa taxifolia*, algue qui a envahi la Méditerranée au cours des dernières années est évoqué par certains (*C. taxifolia* est consommée par la saupe).

- **Poisson lapin.** Ce poisson (*Siganus luridus*) est également responsable d'un syndrome hallucinatoire (ichthyoalleinotoxisme) quand il est consommé. Il est apparu sur la côte méditerranéenne française depuis 2008.

- **Lagocephalus sceleratus.** Ce poisson de la Mer rouge contenant de la térodotoxine, s'installe en Méditerranée : 13 cas d'intoxication par la térodotoxine secondaires à sa consommation ont été observés en Israël en 2008.

- **Ostreopsis ovata.** Cette algue microscopique est récemment arrivée en Méditerranée. Quand elle prolifère, elle peut être à l'origine d'effets indésirables secondaires à l'ingestion de coquillages ou de poissons contaminés (la toxine a un puissant effet vasoconstricteur) ou à l'exposition à des embruns (irritation oculaire et des voies aériennes supérieures, hyperthermie, dyspnée...).

• **Lamotrigine.** L'équipe du département de soins intensifs des Cliniques St Luc à Bruxelles a rapporté un cas d'intoxication aiguë par ingestion de 3,5 g de lamotrigine par une femme de 50 ans (Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Hantson P. *Traitement adjuvant par émulsion lipidique lors d'une intoxication par lamotrigine*). Quand elle a été prise en charge, cette dernière était comateuse (Glasgow 7/15) et hypoxémique. Elle a été intubée et ventilée. La concentration sérique de lamotrigine était de 27,1 µg/mL à H2 (concentration thérapeutique : 2-16 µg/mL). Du charbon activé a été administré. A H6, sont apparus des troubles de la conduction intraventriculaire résistant à la perfusion de bicarbonate de sodium mais régressifs en quelques minutes, en

même temps que disparaissaient les troubles de conscience, lors de l'administration d'une émulsion lipidique à 20%.

• **Fenspiride.** L'équipe du CAPTV de Nancy a rapporté un cas d'intoxication aiguë d'un enfant de 36 mois par 145 mg/kg de fenspiride (Puskarczyk E, Boltz P, Tossa P, Villeroy F, Schaefer JL, Manel J. *Toxicité méconnue du fenspiride (Pneumorel®)*). Les manifestations observées ont été une agitation, une somnolence puis un coma, des vomissements, une hyperglycémie, une discrète hypokaliémie et une crise convulsive généralisée tonico-clonique. Un traitement symptomatique a permis une guérison complète en quelques heures.

Robert GARNIER

Une journée a été complètement dédiée aux intoxications en rapport avec une **addiction** :

• **Datura.** Le CAP d'Angers et le CEIP de Lyon ont présenté une synthèse des données colligées sur les intoxications volontaires par datura (Boucher A, Lagarce L, Messina-Gourlot C, Saviuc P & les réseaux des CAPTV et des CEIP-A. *Intoxication volontaire au datura : synthèse des données de toxicovigilance et d'addictovigilance*). Une série de 106 observations des CEIP et 271 observations des CAPTV a permis de montrer que l'utilisation récréative de cette plante concernait très majoritairement des adolescents ou des adultes jeunes de sexe masculin. Le nombre de cas a augmenté régulièrement jusqu'en 2004 (pic avec 113 cas) puis diminué depuis. La plante est essentiellement ingérée et la clinique est caractérisée par un syndrome atropinique (principalement mydriase et hallucinations) majoritairement traité de façon symptomatique (la physostigmine n'a été utilisée que dans 17 cas). L'évolution est favorable en dehors de cas exceptionnels caractérisés par des complications liées aux troubles du comportement à l'origine d'accidents. Les auteurs insistent sur le fait que la plante est facilement accessible et que des mesures de prévention, telle la limitation de l'utilisation des variétés ornementales, doivent être envisagées.

• **Salvia divinorum.** Toujours concernant des plantes utilisées de façon récréative, le CEIP de Paris et le CAPTV de Marseille ont fait le point sur la sauge divinatoire (Djezzar S, Courné M-A, de Haro L & Comité technique de Toxicovigilance. *Salvia divinorum : Etat des lieux de l'utilisation en France. Travail collaboratif entre les CEIP-Addictovigilance et CAP-Toxicovigilance*). Cette plante produit des principes actifs hallucinogènes dont le principal est la salvinorine A. En raison de ses propriétés, cette plante suscite un intérêt croissant parmi les usagers de substances psycho-actives. Les auteurs ont rapporté une série de 22 observations impliquant majoritairement des adolescents ou des adultes jeunes de sexe masculin. Le tableau clinique est caractérisé par des hallucinations dans un contexte de bien être. A noter que dans la moitié des cas, la plante est utilisée en association avec d'autres substances psycho-actives. L'évolution est toujours favorable. Les auteurs concluent que l'utilisation de la *Salvia* en France est peu développée en comparaison avec d'autres pays tels les Etats-Unis.

• **γ-Butyrolactone.** Le CAPTV et le CEIP de Paris ont présenté une série de 50 observations d'exposition à la gamma-butyrolactone (GBL) dont seulement 12 cas d'exposition volontaire dans un cadre récréatif (*Villa AF, Djeddar S, Nguyen QT, Chataigner D, Garnier R. Exposition à la gamma butyrolactone : revue de cas du CAPTV et du CEIP de Paris*). Il s'agissait de 12 hommes âgés de 20 à 45 ans dont au moins 5 consommateurs réguliers. Pour 6 patients, des troubles de la conscience ont été observés et un de ces patients est décédé d'arrêt cardio-respiratoire. Les auteurs soulignent que l'exposition récréative à la GBL est une des circonstances à l'origine des cas les plus graves d'intoxication par ce solvant. Le Laboratoire Toxlab de Paris rapporte des observations pour lesquelles du GHB ou son précurseur la GBL ont été retrouvés en grandes quantités sur des prélèvements biologiques effectués lors d'accidents de la circulation (1 cas), lors d'usage récréatif en groupe avec bonne évolution (2 cas) ou lors d'usage individuel récréatif à évolution mortelle avec confirmation de la présence de ces solvants lors d'analyses autopsiques dans 4 cas. Les auteurs insistent sur le fait que lors d'intoxications volontaires avec GHB/GBL, les taux de GHB retrouvés sont bien au-dessus des taux physiologiques toujours inférieurs à 5 mg/L dans le sang. Il n'y a aucune confusion possible si les taux dépassent les 50 mg/L, ce qui est le cas lors d'ingestion de 3 à 5 mL de GBL concentrée.

• **Néfopam.** Une équipe de médecins légistes marseillais en a rapporté le cas d'une addiction (*Baillif-Couniou V, Duval HP, Sastre C, Léonetti G, Péliissier-Alicot AL. Addiction fatale au néfopam : à propos d'un cas*). Il s'agissait d'un patiente de 24 ans qui souffrait d'une spondylarthrite ankylosante invalidante dont les douleurs n'étaient calmées que par l'usage d'Acupan®. Cette patiente a augmenté les doses quotidiennes jusqu'à consommation de 30 ampoules par jour auto-injectées et obtenues sans ordonnance auprès de plusieurs pharmacies. Finalement, la patiente a été retrouvée chez elle décédée et lors de l'expertise toxicologique une concentration sanguine de 3100 ng/mL (concentration thérapeutique 10-100 ng/mL) ainsi que des métabolites de nalbuphine (Nubain®) ont été retrouvés.

• **Méthadone.** Le CEIP de Nantes rapporte 18 cas d'intoxication volontaire mortelle après consommation de méthadone (12 hommes et 6 femmes, âge moyen 29 ans) (*Monteil-Ganière C, Kergueris MF, Dailly E, Victorri-Vigneau C, Pineau A, Jolliet P. Décès après consommation de méthadone*). Les concentrations sanguines post-mortem de méthadone allaient de 185 à 1110 µg/L avec une moyenne de 515 µg/L. Il est intéressant de noter que les taux thérapeutiques vont jusqu'à 560 µg/L chez les patients traités à fortes doses. Il faut cependant souligner que pour les 14 cas pour lesquels le traitement du patient a pu être précisé, la méthadone ne faisait pas partie du traitement du patient. Il s'agissait donc d'au moins 14 patients « naïfs », ce qui constitue un indéniable risque de complication à type d'arrêt respiratoire, et ce d'autant plus que lors de telles utilisations, la méthadone est associée systématiquement à d'autres substances telles des benzodiazépines, de l'éthanol et/ou d'autres opiacés.

• **Cannabis.** Le CEIP et le CAPTV de Marseille ont rapporté une série de 134 cas d'intoxication pédiatrique par cannabis entre 1993 et 2009, concernant 76 garçons et 58 filles, dont 85% avaient moins de 3 ans. Pour 81% des cas, les enfants avaient ingéré de la résine de cannabis appartenant à un parent (*Glaizal M, Spadari M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant. Expérience du Centre Antipoison de Marseille de 1993 à 2009*).

Les auteurs rapportent une nette augmentation des cas au cours des dernières années avec pour la seule année 2009, 26 observations... Le tableau clinique est le plus souvent bénin (sommolence, mydriase, hypotonie), mais des cas de dépression respiratoire et de convulsions, voire de coma, sont décrits.

• **Cannabis bis.** La même équipe rapporte par ailleurs un cas de « bodypacking » concernant un patient de 45 ans revenant du Maroc et hospitalisé pour syndrome évoquant une péritonite (*Spadari M, Canioni D, Bourdon JH, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Cannabis bodypacking. A propos d'un cas*). A la laparotomie, 3 sachets contenant du cannabis ont été retrouvés dans le péritoine (auxquels il faut ajouter 31 sachets présents dans l'intestin). Après extraction de tous les sachets, l'évolution a été bonne. Les auteurs soulignent que la pratique de « bodypacking » concerne classiquement le trafic de cocaïne et parfois d'héroïne, alors que les cas concernant le cannabis restent tout à fait exceptionnels.

• **Solvants.** Le CAPTV de Lille rapporte le cas d'un patient de 38 ans ayant débuté une toxicomanie aux solvants 15 ans plus tôt (*Nisse P, Tombelle S, Nseir S, Mathieu-Nolf M. 15 années de toxicomanie aux solvants. Quand la réglementation européenne dicte le choix du produit*). Ce patient a été hospitalisé à 30 reprises en service de réanimation entre 1994 et 2008 à cause de son addiction (troubles neurologiques et dépression respiratoire). Les auteurs insistent sur le fait que les produits utilisés ont évolué au cours du temps car les textes de lois ont modifié la disponibilité des solvants. Ainsi, il utilisait régulièrement au début des détachants à base de trichloréthylène, puis des dégraissants à base de toluène et plus récemment des diluants de peinture à base de xylène, s'adaptant aux évolutions législatives en matière de disponibilité des solvants pour le grand public.

• **Clenbutérol.** Suite à une saisine de l'Afssaps, une étude associant les réseaux des CAPTV, des CEIP et des CAP vétérinaires a été effectuée sur les problèmes générés par le clenbutérol dans notre pays entre 2000 et 2008 (*Pulce C, Saviou P, Pineau X, Gibaja V, Bidault I. Clenbutérol : étude rétrospective des observations notifiées de 2000 à 2008*). Une série de 56 cas a été rapportée.

Le principal produit en cause était la spécialité vétérinaire Ventipulmin® (27 cas). Les auteurs insistent sur l'évolution des circonstances d'exposition au cours du temps : aux intoxications du passé liées à la consommation de viandes contaminées ont succédé les expositions dans un contexte de dopage (16 hommes adeptes de la musculation et du culturisme) et celles en lien avec une recherche de

perte de poids (circonstances nouvelles apparues en 2006 et ayant impliqué 6 femmes). Les modes d'obtention sont variés : Internet, pays étrangers, salles de sport mais aussi tout simplement officines...

• **Ecstasy.** Le CEIP de Lyon rapporte un cas d'injection intra-artérielle d'ecstasy chez un jeune homme de 25 ans polytoxicomane (*Boucher A. Injection intra-artérielle d'ecstasy et ischémie distale irréversible*). Ce patient a l'habitude de s'injecter divers produits dans le creux poplité droit, et lorsqu'il décide de s'y injecter de l'ecstasy, il se plaint de douleurs immédiates intenses. Il ne se rend à l'hôpital que le lendemain, et les médecins retrouvent à l'angio-scanner une thrombose des artères tibiales avec des complications ischémiques aboutissant à J24 à une amputation sous le genou. Les auteurs soulignent le fait qu'une seule autre observation d'injection intra-artérielle d'ecstasy a été publiée auparavant.

• **Buprénorphine.** Le CEIP associé de Marseille a présenté les résultats d'une étude sur l'évolution des déviations d'utilisation de la buprénorphine haut dosage entre 2006 et 2008, en utilisant les données de l'enquête annuelle, nationale et multicentrique du programme OPPIDUM (*Nordmann S, Frauger E, Moracchini C, Pradel V, Pauly V, Thirion X, Micalef J et le réseau des CEIP. Consumption of high dosage buprenorphine in subjects included in the French Oppidum program, from 2006 to 2008, since generics introduction*).

L'année 2006 a été marquée par l'expiration du brevet du Subutex® et donc l'apparition de génériques. La part des génériques consommés a augmenté de façon significative entre 2006 (4,3%) et 2008 (33,2%), mais le produit princeps reste bien plus détourné que ce soit par injection intraveineuse ou par sniffing. De plus, la consommation concomitante d'héroïne ou de cocaïne est statistiquement moins élevée avec les génériques. Enfin, la tendance globale montre que l'abus et le détournement de la buprénorphine haut dosage diminuent de façon régulière en France métropolitaine toutes marques confondues.

• **Poppers.** Suite à une saisine de l'Afssaps, le groupe de travail médicament du comité de coordination de la toxicovigilance a présenté les résultats d'une enquête nationale sur la toxicité des poppers (*Ferrari L, Saviuc P, Gazin V, Pulce C, Garnier R, Sinno-Tellier S. Toxicité des Poppers : étude des cas enregistrés par les CAPTV*).

Sur une période de 11 ans (1999 à 2009), 794 cas d'exposition aux poppers ont été identifiés. Les expositions sont majoritairement volontaires chez des hommes jeunes, par voie nasale et/ou buccale. 119 cas (17,4%) ont été caractérisés par un tableau clinique avec signes de gravité : par ordre décroissant, méthémoglobinémie, cyanose, coma, collapsus, convulsion, troubles du rythme ou arrêt cardiaque. 4 patients sont décédés. Une étude est en cours sur la toxicité oculaire de ces nitrites d'alkyles aliphatiques utilisés dans un but récréatif.

Luc de HARO

CONGRÈS EAPCCT, 11-14 MAI 2010, BORDEAUX

Au cours de ce congrès, plusieurs présentations orales ou affichées ont attiré l'attention (résumé dans Clinical Toxicology 2010; 48: 240-318) :

• **Méthadone.** Une étude multicentrique américaine d'un an (01/10/2008-30/09/2009) sur les 20 plus gros services d'urgence des états du New-Jersey et de New York décrit une série de 64 comportements suicidaires avec la méthadone (*Hung OL, Shih RD, Fiessler FW, Walsh BW, Troncoso A. Methadone Overdose Patients Presentations to US Emergency Departments, p. 293*). La dose moyenne ingérée était de 78 mg (de 30 à 140 mg) et la naloxone a été utilisée dans 28% des cas. Les auteurs insistent sur le fait que la méthadone est particulièrement dangereuse à cause de son action prolongée dans le temps. Cependant, cet opiacé est très peu utilisé lors de prises volontaires de médicaments à l'inverse d'autres molécules de la même famille dans le nord-est des USA où ce médicament est néanmoins très prescrit. De plus, le protocole thérapeutique local imposant l'emploi de naloxone dès l'apparition de bradypnée permet d'éviter un recours à une intubation / ventilation assistée (aucun patient intubé dans cette série). Les auteurs concluent que ce médicament de substitution ne pose donc pas de véritable problème lors de comportements suicidaires.

• **Cathinone.** Trois présentations avaient pour sujet l'utilisation récréative de dérivés de la cathinone qui devient un produit à la mode dans de nombreux pays. En Suède, 150 cas sont décrits chez des jeunes ayant acheté le produit (principalement le dérivé appelé méphédronne) sur Internet (*Hägerkvist R, Hultén P, Personne M. Increasing abuse of new cathinone derivatives in Sweden - A poisons centre study for the years 2008-2009, pp. 291-2*). Le tableau clinique proche de celui généré par les amphétamines a comporté : tachycardie (53%), agitation (33%), mydriase (25%), hypertension artérielle (14%) et anxiété (14%). Les auteurs ont insisté sur un cas de décès par dépression respiratoire chez une jeune femme ayant utilisé de la méphédronne et pour laquelle les données autopsiques n'ont retrouvé aucune autre molécule.

Au pays de Galles (*Wheatley N, Thompson JP. Mephedrone new 'legal' online drug of abuse. Do we know anything about its safety? p. 305*), le centre antipoison de Cardiff a rapporté 29 cas au cours de l'année 2009 alors qu'il n'y en avait jamais eu auparavant. Les dérivés de la cathinone y sont vendus sous l'appellation de « Bubbles ». Le tableau clinique est similaire à celui décrit ci-dessus, mais les auteurs rapportent un cas plus grave avec convulsions puis coma et rhabdomyolyse chez un jeune homme.

Enfin, une équipe londonienne (*Wood DM, Dargan PI. Development of a protocol for the management of acute gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone withdrawal, pp. 306-7*) a rapporté 11 cas similaires en 2009 dans la capitale britannique. Les auteurs précisent que la grande mode est actuellement d'associer dérivés de la cathinone avec du GHB/GBL...

• **Agkistrodon contortrix.** Une équipe d'urgentistes de Virginie aux USA a rapporté le cas d'une morsure de serpent de l'espèce *Agkistrodon contortrix* (Horwitz DA, Mullins ME. *Coagulopathy following copperhead snakebites*, p. 311). Ce serpent proche cousin des crotales est peu agressif et les envenimations sont rares. La victime, une fillette de 28 mois, a rapidement présenté une envenimation sévère avec un œdème géant atteignant toute la moitié inférieure du tronc et des troubles de la coagulation sévères. Les pédiatres ont injecté en tout 22 ampoules d'antivenin Crofab avant de constater une amélioration clinique et biologique !!! Malgré les grandes doses de protéines hétérologues utilisées, il n'y a pas eu d'effet secondaire...

• **If.** Une équipe allemande a rapporté deux observations d'utilisation d'if (*Taxus baccata*) lors de comportements suicidaires (Acquarone-Greife D, Hoffmann-Walbeck P, Roesler P, Binscheck T. *Is digitalis antidote life-saving in case of intoxications with Taxus baccata?* pp. 300-1). Un premier cas concerne une tentative de suicide chez un jeune homme de 18 ans au lourd passé psychiatrique et ayant ingéré de grandes quantités de feuilles d'if. Après des vomissements, une somnolence et une tachycardie à 160/minute, il a finalement présenté une fibrillation ventriculaire traité sans succès par de l'ajmaline puis par une sonde d'entraînement électro-systolique. Se basant sur la proximité entre la taxine et les digitaliques, les cardiologues ont utilisé 240 mg d'anticorps anti-digitaliques avec un rapide retour à la normale de la fonction cardiaque. Un second cas concerne un homme de 55 ans ayant ingéré au moins 150 g de feuilles d'if. Il a présenté une hypotension artérielle sévère et une arythmie. Suite aux résultats obtenus pour le premier cas, 40 mg d'anticorps antidigitaliques ont été injectés et la fonction cardiaque a été normalisée.

• **Abrus precatorius.** Toujours dans le registre des comportements suicidaires avec des végétaux achetés sur Internet, le centre antipoison de New York a rapporté le cas d'un jeune homme de 20 ans ayant ingéré 10 graines d'*Abrus precatorius* (Jang DH, Hoffman RS, Lewis LS. *Attempted suicide by mail order: Abrus precatorius*, p. 309). Ces graines avaient été achetées sur un site asiatique où la toxicité de la plante était bien expliquée. Il a présenté un syndrome digestif majeur durant 48 heures, mais il n'y a eu aucune complication. Les auteurs précisent qu'il s'agit du premier cas à leur connaissance d'une telle intoxication aux USA.

• **Kétamine.** Une équipe de Taiwan a rapporté l'inquiétude des autorités de ce pays face à la rapide augmentation du nombre de cas d'intoxication par la kétamine chez les étudiants de la capitale (Yang CC, Lu YL, Wu ML, Lin CC. *Ketamine abuse related illnesses: a rapidly emerging problem in Taiwan*, p. 305). Dans 2 services d'urgences de Taipei, le nombre de cas est passé de zéro en 2000 à plusieurs dizaines en 2008. En tout, les auteurs rapportent 127 cas concernant presque exclusivement des étudiants des couches sociales les plus élevées, dont 79 ont dû être hospitalisés plus de 24 heures pour des troubles neuro-psychiatriques ou urinaires et 3 décès auxquels il faut ajouter 52 cas de séquelles neurologiques.

• **Poppers+Viagra.** Une équipe des urgences de Portland dans le Maine aux USA a rapporté le cas d'un patient de 62 ans ayant présenté une hypotension majeure avec lipothymie après avoir sniffé du poppers dans un sex-shop (Wall M, Wiegand T. *Hypotension and syncope after recreational use of Viagra® and Rush (isobutyl nitrite): an opportunity for targeted education*, p. 306). Le patient a été hospitalisé et l'interrogatoire a permis de retrouver une prise de Viagra® par le patient juste avant de se rendre dans la boutique. Les auteurs insistent sur le fait qu'il n'y a plus d'information aux USA depuis plusieurs années sur les risques importants liés à l'association sildénafil/poppers, ce qui est une lacune pouvant être à l'origine d'accidents graves.

• **Datura.** Une équipe américaine de Philadelphie a réalisé une enquête sur la facilité d'obtention sur Internet du datura à des fins récréatives (Vearrier D, Greenberg MI. *The prevalence of websites promoting the recreational use of Datura or its sale: a case report and analysis of the danger to public health*, p. 306). Les recherches ont été effectuées en 4 langues : anglais, allemand, espagnol et français avec des moteurs de recherche bien connus tel Google. Les résultats montrent que 34 sites en allemand proposent du datura à la vente et 22 sites en français, ce qui est bien différent des 14 sites anglophones et des 14 sites hispanophones !!! Les auteurs soulignent que si l'on prend en compte le nombre de germanophones et de francophones dans le monde, la consommation de datura est indéniablement un problème franco-germanique...

• **Méduse.** L'équipe du centre antipoison de Bordeaux a rapporté une série de 40 envenimations par galère portugaise le 25 août 2008 à Biscarosse (Labadie M, Lambrot AL, Mangwa F, de Haro L, Braganca C, Chanseau P. *Collective envenomation by Physalia physalis on the French atlantic coast*, p. 309). 12 patients ont dû être hospitalisés dont 3 cas de détresse respiratoire. Tous les patients ont rapidement guéri et les gardes-côtes ont retrouvé 2 spécimens de physalie (identification confirmée par l'Ifremer) dont la présence dans une telle région est exceptionnelle car ces cousines des méduses sont des organismes tropicaux.

• **Vipère éthiopienne.** Le centre antipoison de Pavie associé aux urgences de Florence ont rapporté le second cas décrit au monde de morsure de la très rare vipère éthiopienne (*Bitis parviocula*) (Faber K, Ceschi A, Botti P, Peruzzi S, Rauber-Lüthy C, Giampreti A, Smorlesi C. *Human envenomation by Bitis parviocula (Ethiopian Mountain Adder)*, p. 309). Un homme de 44 ans passionné de serpents exotiques a été mordu par son nouveau pensionnaire acheté à grand frais. Face à une envenimation sévère avec troubles importants de la coagulation et œdème extensif compressif avec ischémie périphérique, le patient a été traité par un antivenin polyvalent couvrant d'autres espèces du genre *Bitis* et obtenu en Suisse (là aussi à grands frais...). Malgré le traitement antidotique (mais non spécifique car en fait on ne sait rien sur le venin de cette vipère), l'ischémie a imposé une incision de décharge et plusieurs séances d'oxygénothérapie hyperbare. Le patient a été considéré comme guéri au bout de 2 semaines. Les

auteurs constatent que la littérature ne cite cette vipère d’Ethiopie qu’une seule fois : la première envenimation avait été rapportée 2 mois auparavant, au Texas, chez un des premiers collectionneurs ayant pu obtenir ce « précieux » serpent qui s’avère être tout particulièrement dangereux.

• **Amanita regalis.** Le centre antipoison d’Helsinki rapporte une nouvelle observation d’intoxication par la très rare *Amanita regalis* (Lampinen T, Hoppu K. *Cholinergic symptoms due to brown fly agaric poisoning*, p. 310). Il s’agit d’un homme de 62 ans qui, après une erreur d’identification (il pensait ingérer des *Macrolepiota procera* communes et recherchées en Scandinavie), a mangé plusieurs *Amanita regalis*. Il a présenté de rapides troubles digestifs, puis une somnolence, une hypersudation, des mouvements anormaux avec trémulations, puis un coma et des apnées. L’examen clinique du patient traité par atropine, diazépam et charbon activé s’est normalisé après 22 heures de prise en charge. Les auteurs insistent sur le fait que l’on ne connaît pas bien la toxicité de cette espèce de champignon qui n’a été responsable que de très peu de cas d’intoxication, uniquement en Finlande et en Allemagne.

• **Tétrodotoxine.** Le centre antipoison de Paris et les urgences de Cayenne ont rapporté un cas d’intoxication collective par térodotoxine en Guyane française (Villa AF, Chataigner D, Arakawa O, Guegueniat P, Hommel D, De Haro L, Garnier R. *Familial tetrodotoxin poisoning in French Guiana*, p. 310). Il s’agit de 3 personnes (2 adultes et une fillette de 2 ans) qui, après avoir ingéré des poissons grillés ressemblant à des diodons (proches cousin des tétrodons), ont tous présenté des troubles neurologiques avec difficultés motrices et pour les adultes, dépression respiratoire. L’un des adultes (un homme de 54 ans) est décédé après 47 jours de prise en charge d’importantes complications d’anoxie. Les deux autres patients ont guéri sans séquelle. Chez le patient décédé, la présence de térodotoxine circulante a pu être confirmée grâce à un laboratoire japonais spécialisé dans les toxines marines.

• **Butterfish.** Une équipe berlinoise a rapporté entre 2004 et 2008 en Allemagne une série de 39 cas d’intoxication par poisson « Escolar » (Butterfish en anglais) (Meyer H, Burger R, Hahn A, Michalak H. *Butterfish, delicious food or revenge of a delicacy?* p. 311). Il s’agit de poissons non comestibles du genre *Ruvettus* dont la chair au goût délicat contient des esters cireux induisant chez l’homme d’importants troubles digestifs avec des diarrhées hydriques pouvant générer une déshydratation. Ces poissons présents en mer Baltique ne sont traditionnellement pas pêchés et ne sont pas autorisés à la vente. Tous les cas concernaient des pêcheurs amateurs qui n’ont pas correctement identifié l’espèce. Les auteurs précisent qu’une information s’impose auprès du grand public.

• **Cortinarius orellanoides.** Une équipe de Reims a rapporté une observation de syndrome orellanien collectif chez une famille de 5 personnes (Grossenbacher FJM, Wynckel A, Plenier Y, Courte-cuisse R, Leon A. *Cortinarius orellanoides poisoning: three years follow-up of five members of a french*

family, p. 311). Initialement, seuls un homme de 48 ans et son fils de 11 ans se sont présentés aux urgences pour troubles digestifs et oligurie 3 jours après un repas à base de champignons (confirmation *a posteriori* de la présence de spores de *Cortinarius orellanoides* dans les restes du repas). Les 3 autres convives qui étaient asymptomatiques ont été examinés et finalement tous présentaient une atteinte rénale, soit au total, 3 cas d’insuffisance rénale majeure (2 cas symptomatiques et un asymptomatique). Les résultats de biopsies rénales ont montré pour 3 patients une nécrose tubulaire aiguë et chez l’enfant une fibrose interstitielle sévère ayant imposé une greffe rénale... Les auteurs soulignent l’intérêt d’examiner l’ensemble des convives lorsqu’un syndrome orellanien est suspecté.

Luc de HARO

• **Venlafaxine.** L’intoxication par cet antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline peut être à l’origine d’un syndrome sérotoninergique avec coma, convulsions, rhabdomyolyse, arythmie cardiaque, et insuffisance rénale et hépatique. Auparavant, un cas avec hypoglycémie lors d’un surdosage par venlafaxine liée à une augmentation de l’insulinémie avait été rapporté. Une équipe de Slovénie a rapporté un cas d’intoxication par venlafaxine accompagné d’une hypoglycémie normo-insulinique (Brvar M, Grenc D, Kozelj G, Mozina M. *Normoinsulinemic hypoglycemia in venlafaxine poisoning*, p. 246).

Une femme de 22 ans ayant ingéré 9 g de venlafaxine est admise aux urgences 4 heures après l’ingestion. Elle présentait une somnolence, une mydriase, des frissons, une température tympanique de 36,5°C, une fréquence cardiaque de 130 b/min, une pression artérielle de 115/60 mmHg. Elle a convulsé immédiatement après la décontamination digestive (lavage gastrique + charbon activé). La première glycémie était de 2,6 mmol/L et la kaliémie était de 3,2 mmol/L (bilan biologique par ailleurs normal). Traitée par une perfusion continue de glucosé 10% (avec du potassium) à la vitesse initiale de 250 mL/h, elle a présenté 7 épisodes d’hypoglycémie avec signes neurologiques (dernier épisode à H40). La venlafaxine a été dosée dans le sang (LC-MS/MS) à 14,7 mg/L à H12 (concentration thérapeutique : 0,07- 0,27 mg/L). La demi-vie était de 15h (5h à dose thérapeutique). L’éthanolémie était négative comme la recherche d’autres toxiques. L’insulinémie (radio-immunologie, N 2-29,1 mU/L) était respectivement de 23, 26, 17 et 3 mU/L à H12, H18, H24 et H40. Le peptide C était normal.

Le mécanisme toxicologique n’est pas clair ; la sérotonine est à l’origine d’une libération d’insuline à la limite supérieure de la normale, d’une sensibilisation à l’insuline et d’une augmentation de l’entrée cellulaire du glucose. Ces mécanismes peuvent expliquer en partie ce phénomène.

• **Poppers.** Seulement deux revues mentionnent « une vision jaune » à la suite d’une exposition à des nitrites d’alkyles volatils, citant d’anciens ouvrages (ils décrivent des modifications subjectives non systématiques de la vision des couleurs chez des patients ayant inhalé du nitrite d’amyle). Une équipe new yorkaise a rapporté un cas de modification de la

vision des couleurs du rouge vers le jaune qui a duré plus d'un mois après une utilisation de nitrite d'isobutyle (Morrissey RP, Francis JH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. 'Popper' retinopathy: acute isobutyl nitrite exposure induces red to yellow color visual disturbance, pp. 252-3).

Un homme de 26 ans, aux antécédents de diminution de l'acuité visuelle de l'œil droit, a noté durant les 2 jours suivant l'utilisation de nitrite d'isobutyle une modification de la vision des couleurs. Les sources de lumière rouge apparaissaient jaunes avec un halo, mais il pouvait toujours distinguer les pigments rouges et jaunes. Il affirmait ne prendre aucun médicament ni drogue. Les constantes cliniques étaient normales. L'acuité visuelle non corrigée était de 6/15 OD et 6/8 OG, la pression intraoculaire de 14 mmHg pour les deux yeux. Les pupilles étaient symétriques, réactives, et les mouvements extra oculaires étaient complets et symétriques.

L'examen monocular de la vision des couleurs était normal. Le fond d'œil indirect montrait un dépôt jaune non uniforme au niveau de la fovéa de l'œil droit et une hémorragie en forme d'écharde intrarétinienne inférieure droite. L'angiographie à la fluorescéine a montré une hyperfluorescence de la fovéa inférieure droite, pouvant éventuellement représenter une dilatation vasculaire. Une tomographie en cohérence optique a mis en évidence une hyperréflexivité au niveau de la jonction entre le segment interne et externe de la couche des photorécepteurs des deux yeux.

Malheureusement, le patient n'est pas revenu pour une électrorétinographie. Contacté par téléphone, il a rapporté une amélioration progressive et la disparition des symptômes au bout de 6 semaines.

Il est peu probable que la perturbation de la perception des couleurs ait été causée par une ischémie ou un infarctus sélectif des photorécepteurs. L'explication la plus probable est une lésion des photorécepteurs induite par les nitrites volatils. Il est possible que des donneurs d'oxyde de nitrite comme les nitrites d'alkyle perturbent la production d'ATP dans ces cellules ou activent la protéine G, ce qui peut causer la perturbation de la vision des couleurs, via l'activation des canaux sodiques GMPc-dépendants. Il s'agit du même mécanisme que celui des inhibiteurs des phosphodiésterases. Les lésions durent plus longtemps que celles habituellement induites par des mécanismes cardiovasculaires ou hématologiques.

• **Clindamycine.** Cet antibiotique est souvent utilisé après chirurgie dentaire et l'apparition d'œsophagite et d'ulcères œsophagiens a déjà été rapportée. Le centre antipoison de Zurich ayant enregistré un cas d'inhalation accidentelle du contenu d'une gélule de clindamycine à l'origine d'une laryngotrachéite, une étude rétrospective à partir des données du CAP a été réalisée (Von Dechend M, Krause M, Kengelbacher M, Stürer A, Ceschi A. Acute laryngotracheitis after accidental aspiration of clindamycin, pp. 258-9). Aucun cas n'était publié dans la littérature.

Il s'agissait d'un patient traité par clindamycine (150 mg par gélule) après une implantation dentaire. La gélule avalée avec un peu d'eau, s'est ouverte et le contenu a été inhalé. Le patient s'est plaint d'une douleur de la gorge immédiate, puis est apparu progressivement une détresse respiratoire, et à

l'admission une syncope. La laryngoscopie montrait une laryngotrachéite aiguë avec 2 lésions hémorragiques subglottiques et des plaques blanchâtres bilatérales dans les sinus piriformes et la vallecule. La température était de 38°C (leucocytes 14 200/mm³, CRP 73 mg/mL). La radio du thorax montrait des signes d'inhalation. Il a reçu méthylprednisolone, clémastine et l'association amoxicilline/acide clavulanique. La laryngoscopie de contrôle à J3 montrait un léger œdème et la présence d'une membrane blanchâtre subglottique, et une très légère pellicule de fibrine supraglottique. Le patient a guéri et est sorti à J5. L'examen clinique à J9 montrait une restitution *ad integrum*.

L'étude rétrospective a retrouvé entre 1995 et octobre 2009 4 autres cas analogues avec douleur à type de brûlure (2 cas), toux (3), nausée (3), dyspnée (2), aphonie (2) et syncope (1). Le risque d'inhalation peut être minimisé si on ingère la gélule avec une quantité suffisante d'eau. Les patients devraient en être prévenus.

• **Chlorure d'éthyle.** C'est un gaz incolore et volatil, pouvant être utilisé comme solvant pour nettoyer les lecteurs vidéo, comme anesthésique local et substance récréative par inhalation (habituellement sniffé ou pulvérisé dans un linge et inhalé), et vendu sur Internet et dans les magasins spécialisés. L'équipe du CAP new yorkais a rapporté un cas de neurotoxicité liée à l'inhalation de ce gaz (Livshits Z, Hoffman RS, Nelson LS. Recreational inhalation of ethyl chloride leads to neurotoxicity, p. 230).

Un homme de 45 ans, aux antécédents de VIH, s'est présenté à l'hôpital avec une ataxie, des difficultés d'écriture et une dysarthrie 24h après l'inhalation d'approximativement 18 bombes d'un solvant pour nettoyer des lecteurs vidéos contenant du chlorure d'éthyle. Il avait déjà rapporté des symptômes similaires mais transitoires, et 1 mois auparavant, l'IRM cérébrale était normale. Il présentait une ataxie prononcée et une démarche spastique qui demandait qu'on l'aide pour marcher. Son discours, compréhensible, révélait une difficulté d'articulation. L'examen montrait une diminution de la force musculaire bilatérale au niveau des hanches, des genoux et des pieds (fléchisseurs et extenseurs) et une hyper-réflexie des membres inférieurs. La manœuvre talon-tibia était anormale et le test de Romberg était positif. Le dosage de vitamine B12 et de la kaliémie étaient normaux. L'IRM cérébrale n'a pas été répétée. Les symptômes se sont améliorés graduellement et le patient est sorti après 5 jours d'hospitalisation.

Les signes de l'intoxication par chlorure d'éthyle sont une ataxie, une neuropathie sensitivo-motrice des membres inférieurs, une dysarthrie, des signes cérébelleux et un décès par arythmies présumées. Ils sont similaires à ceux produits par d'autres hydrocarbures halogénés et peuvent être prolongés lors de l'utilisation excessive ou pendant très longtemps de chlorure d'éthyle.

• **3,4-diaminopyridine.** De précédentes études sur sa toxicité ont décrit seulement de légères paresthésies et des douleurs abdominales ; il n'y a pas de cas publié de surdosage. Un équipe new yorkaise a rapporté un cas de surdosage accidentel (Majlesi N, Kushawala R. Neurotoxicity due to 3,4-diaminopyridine treated successfully with lorazepam, p. 264).

Une patiente de 57 ans, aux antécédents de syndrome myasthénique de Lambert Eaton (SMLE) traitée par 3,4-diaminopyridine (10 mg, 3 fois par jour), s'est présentée aux urgences. On lui avait récemment conseillé d'augmenter sa posologie (15 mg, 3 fois par jour) mais elle a pris une prise de 20 mg. Immédiatement après ce surdosage accidentel, elle a présenté des douleurs abdominales et dorsales sévères, des sueurs et des paresthésies douloureuses des 4 membres. Les signes vitaux à l'admission étaient : pouls 74 b/min, pression artérielle 139/74 mmHg, fréquence respiratoire 22/min, température 36,8°C et SaO₂ 100% (air ambiant). L'examen clinique montrait, un abdomen sensible et une sensibilité de la musculature paravertébrale thoracolombaire. Le bilan biologique, incluant CPK, fonction hépatique et biochimie, était normal. L'ECG montrait un rythme sinusal et un QTc à 436 msec. Elle a été traitée par 1 mg de lorazépam : la résolution des symptômes est survenue en 2 minutes. Elle n'avait pas d'augmentation de sa faiblesse musculaire et elle est restée asymptomatique pendant les 24 h suivantes.

Malgré plusieurs études confirmant son efficacité, la 3,4-diaminopyridine n'est pas autorisée dans le traitement du SMLÉ aux USA. La diaminopyridine est préférée à l'aminopyridine car on s'attend à une neurotoxicité moindre au regard de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ce cas met en évidence un index thérapeutique très étroit.

• **Aspirine.** L'intoxication aiguë par les salicylés est à l'origine d'une alcalose respiratoire initiale et lors d'intoxication sévère d'une acidose métabolique. Dans les cas d'intoxication chronique, il n'y a pas de perturbation acido-basique caractéristique. L'équipe du CAP de Stockholm a rapporté 3 cas d'intoxication chronique par les salicylés avec hypokaliémie importante et alcalose métabolique (*Höjer J, Karlson-Stiber C, Carlvik B. Severe metabolic alkalosis in chronic salicylate poisoning, p. 280*).

- Les gaz du sang d'une femme de 38 ans, hospitalisée pour asthénie, montraient une alcalose métabolique : pH 7,52, PaCO₂ 8,6 kPa, excès de base +24 mmol/L, bicarbonates 49,6 mmol/L, avec une kaliémie à 2 mmol/L. Une perfusion de sérum physiologique et de KCl durant 3 jours a permis la normalisation du bilan biologique. Les examens à la recherche de perturbations endocriniennes étaient normaux. La patiente a nié avoir vomi à plusieurs reprises mais a avoué la prise répétée d'au moins 10 g/j de salicylés au cours des derniers mois.

- Une femme de 63 ans aux antécédents de douleurs chroniques a présenté un état confusionnel avec désorientation. La kaliémie était de 1,8 mmol/L, la salicylémie de 0,1 mmol/L et elle présentait une alcalose métabolique importante (pH 7,73, PaCO₂ 5,8 kPa, excès de base +29 mmol/L). Après 2 jours de perfusion avec du sérum physiologique et du KCl elle s'améliorait spectaculairement. Elle a nié avoir vomi à plusieurs reprises mais elle a avoué avoir pris en surdose des salicylés chaque jour durant les précédentes années sauf ces derniers jours.

- Enfin, une femme de 54 ans a été hospitalisée pour une somnolence après un surdosage par 50 mg de diazépam et 10 g de salicylés. La kaliémie était de 2,4 mmol/L, les bicarbonates de 41 mmol/L et la

salicylémie de 3,4 mmol/L. Les gaz du sang montraient : pH 7,55, PaCO₂ 6,6 kPa, excès de base +18 mmol/L. Après un traitement par charbon activé à doses répétées et une perfusion de sérum physiologique et de KCl la patiente s'est améliorée. Elle a avoué un mésusage quotidien de benzodiazépines et de salicylés pour traiter son anxiété. Des intoxications chroniques par les salicylés peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie importante ; les auteurs suggèrent que dans les cas chroniques sévères, elle peut induire une alcalose métabolique importante.

• **Prégabaline.** Cet antiépileptique a été commercialisé en Suède au début de l'année 2005. A ce jour, les indications incluent anxiété et douleurs neurologiques, et les prescriptions ont beaucoup augmenté tout comme le nombre de surdosages recensés au CAP. Une étude rétrospective a été réalisée à partir des cas enregistrés au CAP national (*Sjöberg G, Feychting K. Pregabalin overdose in adults and adolescents; experience in Sweden, p. 282*).

Depuis 2005, le CAP a reçu 485 appels pour intoxication par prégabaline (adultes + adolescents), et 42 cas de mono-intoxication ont été analysés : âge 15 à 61 ans, femme 69%, dose supposée ingérée 750 mg à 30 g (moyenne 5,3 g, médiane 4,2 g), tentative de suicide 86% et toxicomanie 14%. La gravité des intoxications (poison severity score : PSS) montrait : 21 patients avec des symptômes légers (PSS1), 11 avec des symptômes modérés (PSS2) et 1 patient avec des symptômes sévères (pneumopathie d'inhalation, PSS3).

Les symptômes les plus fréquents étaient une dépression légère du SNC (20/42), une tachycardie (10), des tremblements/fasciculations (7), des convulsions (5) et un coma (4). Des convulsions étaient observées occasionnellement lors de surdosages supérieurs à 3,7 g. D'autres symptômes ont été observés dans quelques cas : vertiges, agitation, myoclonies faciales, nystagmus et rétention d'urine. Occasionnellement, les patients ont présenté des céphalées, une désorientation, une vision trouble, une incoordination et une légère hypotension. Aux doses inférieures à 3 g, la plupart des patients avaient des symptômes légers. Quelques patients ont pris une dose importante de prégabaline sans présenter de symptômes sévères (susceptibilité individuelle ou tolérance), ce qui rend difficile l'établissement d'une relation dose-réponse précise.

• **Diphenhydramine/doxylamine.** Plusieurs substances peuvent être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique, mais pas les antihistaminiques. Une équipe de Philadelphie en a rapporté un après une intoxication massive par diphenhydramine (*Madsen JM, Curtis JA. An unusual case of serotonin toxicity, p. 254*).

Une femme de 22 ans a été trouvée dans le coma avec autour d'elle des bouteilles d'hypnotiques (contenant doxylamine ou diphenhydramine) et des bouteilles de paracétamol vides. Elle avait une haleine alcoolique. Après son admission aux urgences, elle a été transférée en réanimation. Elle était très somnolente, tachycarde (pouls > 130 bpm), avec une mydriase bilatérale (pupilles de 5 mm de diamètre des deux côtés). La peau et les muqueuses étaient sèches et il y avait une diminution des bruits

intestinaux. Son éthanolémie était de 116 mg/dL. Le screening urinaire mettait en évidence des antidépresseurs tricycliques. Les paracétamolémies successives étaient de 255,5 et 210,5 mg/dl, ce qui a motivé l'administration de N-acétylcystéine par voie intra-veineuse. La patiente présentait un clonus bilatéral inductible des pieds de 6-7 battements, une hypertension, une hyperréflexie prononcée des membres inférieurs et une hyperthermie (38,3°C). A son réveil, la patiente a nié l'ingestion récente de médicaments à l'exception d'éthanol, d'antihistaminiques sédatifs et de paracétamol. La température et l'examen clinique se sont normalisés. Les ASAT étaient à 2500 U/L. La patiente a été transférée dans un autre hôpital pour surveiller sa fonction hépatique. Cette patiente remplissait les critères du syndrome sérotoninergique décrit par Hunter.

Ce syndrome est probablement lié à un surdosage massif en doxylamine ou en diphenhydramine. Le dosage urinaire d'antidépresseur tricyclique positif était un faux positif. Les auteurs affirment qu'il s'agit du premier cas de syndrome sérotoninergique lié à la prise importante d'antihistaminiques sans autre substance pouvant l'expliquer. Mais ils ne discutent pas comme diagnostic différentiel la possibilité d'un (vraisemblable) syndrome anticholinergique sévère.

Antoine VILLA

31^e CONGRÈS NATIONAL DE MÉDECINE SANTÉ ET TRAVAIL 1-4 JUIN 2010, TOULOUSE

Il y avait matière pour les toxicologues à ce congrès. Plusieurs des thèmes traités (Traçabilité du risque CMR. Dermato-allergie professionnelle. De la rhinite professionnelle à l'asthme professionnel. Toxicologie des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des dérivés pétroliers) et de nombreuses communications orales ou affichées les concernaient directement.

• **Traçabilité du risque CMR en milieu professionnel.** Cette session se proposait de dresser l'état des lieux pour aboutir à des recommandations à l'intention des médecins du travail. M. DRUET-CABANAC (Limoges) a fait le point sur le dispositif réglementaire : l'obligation faite à l'employeur de l'évaluation, a priori, des risques professionnels, la transcription de cette évaluation dans le « document unique » et dans les fiches individuelles d'exposition des travailleurs, l'attestation d'exposition délivrée conjointement par l'employeur et le médecin du travail au salarié qui quitte l'entreprise ; le dossier médical qui contient en particulier un double de la fiche d'exposition et les résultats de la surveillance biométriologique et qui doit être conservé au moins 50 ans après l'arrêt de l'exposition ; le dispositif de surveillance post-professionnelle et parfois post-exposition. M. GUILLEMIN (Lausanne) a rappelé les indications et les limites de la métrologie de l'environnement de travail ; I. SARI-MINODIER (Marseille), celles de la surveillance biologique des expositions ; C. PARIS (Nancy) a fait le point sur les outils disponibles pour l'évaluation rétrospective des expositions : questionnaires spécifiques et matrices emploi-exposition. Enfin, N. BROESSEL (Strasbourg) a

fait efficacement avancer la réflexion sur les supports utilisables et recommandables pour assurer la traçabilité des expositions : ses conclusions sont définitivement en faveur de supports informatiques à la condition d'une nécessaire interoperabilité des différents systèmes qui seraient utilisés.

Parmi les nombreuses communications présentées sur ce thème, deux ont été retenues :

• **Sous déclaration de cancer.** La présentation de S. CHAMMING *et al.* (Paris) des résultats d'une enquête conduite en collaboration par l'Institut inter-universitaire de médecine du travail de Paris-Ile-de-France et la CRAMIF, évaluant la sous déclaration des cancers des voies urinaires et des cancers naso-sinusiens en maladie professionnelle : 1162 cas de cancer de la vessie ont été inclus dans l'étude, 58% seulement ont accepté d'y participer et 7% de ces derniers avaient une maladie professionnelle déclarable : 151 cas de cancers naso-sinusiens ont été inclus, 48% ont participé et une déclaration a pu être proposée à 35% d'entre eux.

• **Dosage de cytostatiques.** La communication de S. NDAW (INRS, Nancy) sur le dosage simultané du méthotrexate, du cyclophosphamide, de l'ifosfamide et du principal métabolite du 5-fluorouracile dans les urines de personnels soignants exposés à ces médicaments anticancéreux. L'étude a montré que quand des dosages étaient effectués pendant plusieurs jours consécutifs, une contamination était détectable chez, en moyenne, 50% des salariés exposés, ce qui est considérable.

• **Dermato-allergologie professionnelle.** Quoi de neuf ? (C. GÉRAUT, Nantes ; P. FRIMAT, Lille). Peut être (bonne nouvelle) une diminution de l'incidence globale des dermatoses professionnelles, en particulier de celle des dermatites d'irritation, du fait des progrès de la prévention en entreprise, mais aussi une progression des eczémas de contact à la cocamidopropylbétaine chez les coiffeurs (3,7 à 9,1% des cas de dermatite de contact dans cette profession) et un nombre croissant de brûlures chimiques par les ciments à prise rapide chez les ouvriers du bâtiment.

• **Dermatite de contact.** L. BENSEFA-COLAS (Paris) a analysé 2238 cas de dermatite de contact rapportés au réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). Les secteurs professionnels les plus souvent impliqués sont la coiffure, la santé, le BTP, la mécanique automobile. Les principaux agents incriminés sont le nickel (8,8%), le chrome (4,1%), les résines époxydiques (4,1%), la para-phénylènediamine (3,9%), les produits capillaires (3,8%) et les fluides de coupe (3,7%).

• **Rhinites allergiques professionnelles.** Cette session coordonnée par J. AMEILLE (Garches) a souligné que la rhinite était la plus fréquente des maladies allergiques respiratoires professionnelles et que sa bénignité n'était qu'apparente. Quand elle est négligée et que l'exposition est poursuivie, il y a, en effet, un risque élevé d'évolution vers l'asthme avec des conséquences somatiques et socio-professionnelles potentiellement graves.

L'analyse d'une série de 988 cas de rhinite explorés dans les consultations de pathologie professionnelle

franciliennes entre 1997 et 2003 a confirmé l'association fréquente de la rhinite à l'asthme (55,1% des cas) et dans ce cas, l'apparition habituelle de l'asthme après la rhinite ou en même temps (97,4% des cas). Dans la même étude, les principaux allergènes impliqués étaient la farine (16,6%), les persulfates (15,4%), les protéines du latex (11,7%) et les acariens (11,2%).

Pendant la période considérée, on a observé la diminution progressive des rhinites imputables aux protéines du latex (meilleures fabrication et utilisation des gants) et aux aldéhydes (de moins en moins employés comme biocides), ainsi que l'émergence des rhinites aux ammoniums quaternaires (de plus en plus employés dans des désinfectants en sprays).

Les données de l'Observatoire des asthmes professionnels (ONAP) pour 2008 confirment ces observations. En 2008, les désinfectants et en particulier les ammoniums quaternaires sont devenus la principale cause de maladie allergique respiratoire professionnelle (16,3%), suivis par la farine (14%), les persulfates alcalins (12,6%) et les protéines du latex (4,5%).

• **EDTA et amines aliphatiques.** *N. ROSENBERG* (Paris) a rapporté une série de 6 cas de rhinite et/ou d'asthme à l'EDTA confirmés par des tests de provocation nasale. L'EDTA est présent dans de nombreux produits de nettoyage ou de désinfection utilisés en aérosols. Les maladies allergiques respiratoires à l'EDTA n'ont que rarement été rapportées mais l'EDTA est un dérivé de l'éthylène diamine pour laquelle il existe de nombreux rapports de cas d'allergie cutanée et/ou respiratoire.

N. ROSENBERG a aussi rapporté 3 cas de rhinite à des sels ou des oxydes d'amines aliphatiques entrant dans la composition de désinfectants ou de détergents utilisés en aérosols. Ces amines aliphatiques sont des composants assez nouvellement introduits dans ce type de préparation, ce qui explique probablement leur émergence comme cause de rhinite et d'asthme professionnels.

Robert GARNIER

• **Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).** Ils représentent une famille de substances qui contiennent au moins 2 noyaux benzéniques fusionnés. Ils proviennent principalement des processus de pyrolyse ou de la combustion incomplète de matière organique.

Les émissions d'HAP résultent surtout d'activités anthropiques (industries, milieu de travail, automobiles, avions, fumée de cigarettes, foyers domestiques), mais des événements naturels tels que les feux de forêts y contribuent également. Ils sont donc ubiquitaires, présents dans l'air urbain et industriel, dans les aliments grillés ou fumés, dans l'eau de certains lacs, dans les sols et sédiments marins. Les HAP sont classés substances dangereuses prioritaires par l'EPA (Environmental Protection Agency) en raison de leur potentiel cancérigène.

Il importe donc de bien contrôler l'exposition à ces substances. L'équipe d'A. MAITRE a fait le point sur le suivi de l'exposition atmosphérique et biologique aux HAP dans différents secteurs industriels.

• **Matrice emploi-exposition.** Pour reconstituer les expositions passées (très variables entre les

différents secteurs industriels et en diminution au cours de ces dernières décennies), la construction d'une matrice emploi-exposition aux HAP est un outil indispensable.

Comme première étape, une équipe multicentrique a cherché à estimer les niveaux d'exposition aux HAP de la population générale (*Bernardet C, Fevotte J, Liaudy S, Charbotel B, Maître A. Revue bibliographique des niveaux d'exposition de la population générale aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) en vue de la constitution d'une matrice emploi-exposition*).

Les données de la littérature (Medline et Toxline permettant la sélection d'études conduites en Europe de l'Ouest, publiées en anglais ou français, à l'exclusion de celles concernant l'air intérieur et les zones péri-industrielles) et des données régionales (étude EXPORISQ-HAP, réseaux de surveillance de la qualité de l'air) ont été traitées. Des 1913 références initiales, 47 ont été retenues.

Pour les niveaux atmosphériques de benzo[a]pyrène, 3 périodes ont été séparées : avant 1990, de 1991 à 2000 et après 2001 et les moyennes pondérées étaient respectivement de 6,5 ng/m³, 1,3 ng/m³ et 0,8 ng/m³.

Pour les niveaux urinaires du 1-hydroxypyrene, les données sont peu nombreuses. Les moyennes pondérées chez les sujets non-fumeurs étaient pour ces mêmes périodes respectivement de 0,19, 0,09, et 0,04 mmol/mol créat. Les niveaux maximum étaient en général inférieurs à 0,3 mmol/mol créat. Chez les fumeurs, les niveaux étaient plus élevés avec des moyennes pondérées à 0,26 mmol/mol créat. avant 1990 et 0,14 mmol/mol créat. après 1990.

• **Mesure de biomarqueurs urinaires.** L'évaluation des expositions par la mesure des concentrations atmosphériques ne permet pas de déterminer de façon fiable la dose absorbée.

Une équipe bordelaise a réalisé une évaluation de l'exposition aux HAP en population générale chez les non-fumeurs et les fumeurs et chez des professionnels exposés par la mesure de biomarqueurs urinaires des principaux métabolites d'HAP (1-hydroxypyrene, 3-hydroxybenzo(a)pyrene, 1-naphtol, 2-naphtol, 9-phénanthrol et 2-hydroxyfluorène). Cette approche plus précise intègre les différentes voies d'entrée. (*Le Marquand C, Canal M, Rinaldo M, Verdun-Esquer C, Brochard P. Evaluation de l'exposition aux HAP en population générale chez les non-fumeurs et fumeurs et chez les professionnels exposés : utilisation de biomarqueurs urinaires*).

• **Mesure de biomarqueurs urinaires (2).** L'évaluation de l'exposition aux HAP par le dosage du 1-hydroxypyrene urinaire (1-OHP) peut dans certains cas sous-estimer l'exposition à d'autres HAP.

Une étude essentiellement lilloise a cherché à déterminer l'intérêt de la mesure d'autres métabolites pour la surveillance du personnel professionnellement exposé (*Lepage N, Leroyer A, Jeandel F, Champmartin C, Howsam M, Maitre A, Lhermitte M, Bonte JP, Nisse C. Intérêt du dosage de différents métabolites urinaires dans l'évaluation de l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques*).

L'exposition d'une centaine de salariés travaillant dans des différents secteurs exposant aux HAP a été estimée par prélèvements atmosphériques individuels pendant le poste de travail (7 HAP gazeux, 10 HAP

particulaires) et prélèvements urinaires de fin de poste (FP) et 16 heures après la fin du poste (FP16) avec mesure de 1-hydroxypyrene, 3-hydroxybenzo(a)pyrene (3-OHBP), 1- et 2-naphtols, 2- et 9-hydroxyfluorènes, 2-, 3- et 9-hydroxyphénanthrènes).

Entre novembre 2008 et juin 2009, 65 salariés ont été inclus, 61 prélèvements atmosphériques étaient interprétables : médiane des HAP totaux de 50 431 ng/m³, des HAP gazeux de 34 311 ng/m³ et des HAP particulaires de 17 751 ng/m³. Les médianes étaient pour les naphtalène, pyrene et benzo(a)pyrene respectivement de 25 330, 1688 et 2022 ng/m³.

Les médianes des concentrations de métabolites urinaires des 65 sujets étaient pour le 1-OHP, e t la somme des 1 et 2 naphtols plus élevées en FP (respectivement 1,10 [n=59] et 25,63 [n=48] mmol/mol.créat), à l'inverse du 3-OHBP dont la médiane était plus importante en FP16 (0, 29 nmol/mol.créat [n=59]).

• **Cytopathologie urinaire.** Pour constater les effets des politiques de prévention et de réduction des risques dans les secteurs exposant aux HAP, les résultats de 15 646 examens de cytopathologie urinaire (5500 salariés de 164 entreprises de la région Auvergne) réalisés systématiquement depuis 1981 à l'Institut de médecine du travail de Clermont-Ferrand ont été rétrospectivement analysés (*Boudet G, Dutheil F, Lafaure M, Chamoux F, Vernet G, Chamoux A. Exposition professionnelle aux HAP et cytopathologie urinaire*). Les différents secteurs professionnels exposant aux HAP représentaient 1339 examens et 18 entreprises).

L'examen cytopathologique urinaire consiste à examiner en microscopie optique les cellules urothéliales présentes sur un frottis coloré par la technique de Papanicolaou. L'indice retenu est le taux annuel de frottis de classe 2 (TC2) (état présumé inflammatoire) par rapport à l'ensemble des résultats. Les cas de cancers vésicaux (classes 4 et 5) étaient très rares.

Sur la période 1995-2009 une diminution du TC2 est notée dans tous les secteurs professionnels mais plus encore dans le secteur exposant aux HAP avec respectivement des valeurs comprises entre 10,4 et 9,8% (tous secteurs) versus 16,7 et 11,4% (secteur HAP) en 1995-1997 puis 3,4 à 4,6% versus 3,5 à 8,3% en 2006-2009.

Chez la population témoin (salariés non exposés), le TC2 est stable, autour de 2%. À noter que la valeur de 8,3% en 2008 correspond à l'inclusion d'une population de salariés du secteur des routes jamais surveillés jusque-là et exposés durablement, ce qui a permis d'alerter le médecin du travail de l'entreprise. Ces progrès sont concomitants des mesures d'interdiction d'utilisation ou de substitution de substances cancérigènes (décret CMR) et de l'amélioration des conditions de travail. Cette étude est en faveur de la pertinence et de l'intérêt de l'examen cytopathologique urinaire en tant qu'indicateur précoce d'effet pendant et après exposition aux HAP. Initialement conçu comme outil de prévention secondaire (dépistage précoce) exploité de façon collective, il devient un outil de prévention primaire utilisable en hygiène industrielle.

Antoine VILLA

URGENCES 2010 2-4 JUIN 2010, PARIS

Ce congrès a mobilisé peu de membres de la STC. Trois sessions ont été consacrées à la toxicologie.

• **Screening toxicologique aux urgences.** Dans la première session, P. NISSE (Lille) a fait le point sur le screening toxicologique aux urgences, rappelant la primauté de l'approche clinique (anamnèse, examen, biologie, ECG) pour identifier l'intoxication et le toxique, l'intérêt du dialogue entre le clinicien et le biologiste, l'inutilité aux urgences du dépistage sanguin par immunochimie des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques et des opiacés, l'existence de faux positifs et de faux négatifs (cf. Tableau), l'intérêt des dosages sanguins s'ils sont susceptibles de modifier la prise en charge, et l'intérêt de prélèvements à visée conservatoire (sérothèque, urothèque).

Tableau 1 – Limites des méthodes de dépistage aux urgences

Méthode de dépistage de « classe »	Limites
Antidépresseurs tricycliques (immuno-analyse : IA)	Faux positifs : carbamazépine, phénothiazines, buflomédil Faux négatifs : antidépresseurs tétracycliques (amoxapine, miansérine, maprotiline), inhibiteur de la recapture de la sérotonine
Benzodiazépines (IA)	Faux négatifs : seuil de détection trop élevé : alprazolam Apparentés (zolpidem, zopiclone)
Opiacés (IA)	Faux positifs (pour une recherche de stupéfiants) : sirop antitussif (pholcodine, dextrométhorphan, codéine) Faux négatifs : méthadone, buprénorphine, dextropropoxyphène
Amphétamines (IA)	Faux positifs : décongestionnant nasal (éphédrine, phényléphrine) – anorexigène (clobenzorex, fenfluramine) – benzathine – cyamémazine – ofloxacine – heptaminol
Phénothiazines (colorimétrie)	Faux positifs : les salicylés (avec la réaction de Forrest)
Méthode de dépistage spécifique d'une molécule	Limites
Méthadone (IA)	Faux positifs : vérapamil, cyamémazine, lévomépromazine, alimémazine, diphenhydramine, doxylamine
Buprénorphine (IA)	Faux positifs : dihydrocodéine, tramadol
Dextropropoxyphène (IA)	Faux positifs : diphenhydramine, dérivés tricycliques
Cannabis (IA)	Faux positifs : acide niflumique, ibuprofène

Issu de : P. Nisse. *Le screening toxicologique aux urgences. Urgences 2010, 4^e Congrès de la Société Française de Médecine d'Urgences, 2-4 juin 2010, Paris, Chapitre 19, pp. 133-145.*

En somme, 4 situations ont été envisagées :

– l'intoxication est certaine, le toxique est connu, la symptomatologie est concordante avec le toxique et la dose supposée ingérée : aucune analyse toxicologique n'est requise en urgence sauf si les résultats posent l'indication de mesures thérapeutiques spécifiques ou permettent d'établir un pronostic (paracétamol...); en particulier, l'immuno-analyse sanguine pour le dépistage des médicaments est inutile ;

– l'intoxication est certaine, un toxique est suspecté mais la symptomatologie ne concorde ni avec le toxique ni avec la dose supposée prise ou l'évolution diverge de celle attendue. Un screening orienté par la clinique peut être requis ; les substances identifiées doivent être quantifiées. Il faut envisager une cause non toxique surajoutée ;

– l'intoxication est certaine mais le toxique n'est pas connu ; un screening orienté par le tableau clinique

(toxidrome) et adapté à la recherche des substances les plus souvent impliquées peut être proposé ;

- devant un tableau clinique sévère inexpliqué (coma, convulsions, dépression respiratoire, arythmies, altérations métaboliques...) et en l'absence de notion de prise de toxique, l'analyse toxicologique large de type REMEDI®, orientée par les perturbations biologiques (kaliémie, gaz du sang...) ou de l'ECG, peut préciser l'hypothèse toxique ou en l'absence d'identification de toxique, permettre d'envisager une autre étiologie.

• **Intoxication et transplantation.** P. HANTSON (Bruxelles) a fait le point sur le prélèvement d'organes chez le sujet décédé à la suite d'une intoxication. Ainsi la mortalité intrahospitalière des intoxications aiguës étant faible, il est rare que le diagnostic de mort encéphalique puisse être posé dans ces conditions. Pour autant, il ne faudrait pas que les patients décédés d'intoxication soient écartés de la procédure d'un prélèvement d'organe, sans une concertation entre les médecins urgentistes ou réanimateurs, les toxicologues cliniciens et les chirurgiens de transplantation.

Les risques pour le receveur peuvent être minimisés par une connaissance adéquate du toxique, de la cinétique et de la dynamique de l'intoxication, et des organes-cibles.

La procédure de prélèvement « à cœur arrêté », approuvée par de nombreux pays, permettrait également d'augmenter le nombre potentiel de donneurs de rein, lorsque l'intoxication a abouti à un arrêt cardiocirculatoire réfractaire.

• **Digitaliques.** Puis F. LAPOSTOLLE (Bobigny) a envisagé la prise en charge précoce, à l'étape Smur, d'un surdosage digitalique.

La seconde session était articulée autour de Quizz appréciés des participants (comme à la télé, vote avec zappette) sur les particularités de l'intoxication chez l'enfant (I. CLAUDET, Toulouse), les intoxications par cardiotropes (J.P. TORRÈS, Grenoble) et la soumission chimique (F. QUESTEL, Paris).

La dernière session regroupait des communications libres à partir d'une sélection de posters.

• **SpCO et intoxication oxycarbonée.** Trois communications concernaient la corrélation de la SpCO avec d'autres marqueurs d'exposition au monoxyde de carbone (CO), ce qui renvoie aux conclusions de l'article de Monique MATHIEU-NOLF dans un précédent numéro d'Infotox (Mathieu-Nolf M. *Mesure de la carboxyhémo-globinémie par CO-oxymètre de pouls. Infotox 2009 ; 31 : 1-3*) : « 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. »

- Une étude prospective s'est déroulée entre le 15/12/2008 et le 28/4/2009 dans un service d'urgence adulte évaluant la SpCO mesurée à l'admission (RAD57) par l'infirmier d'accueil et d'orientation) comme moyen de dépistage d'une intoxication au CO. Si la SpCO dépassait 5% chez le

non fumeur ou 10% chez le fumeur la carboxyhémoglobine (HbCO) était mesurée et comparée à la SpCO (Cogné et al. *Dépistage de l'intoxication au CO par mesure non invasive systématique avec un carboxymètre de pouls : évaluation dans un service d'urgence. Ann Fr Med Urgence 2010; 0: S108*). Sur les 7295 patients testés (sur 32 923 admissions), la SpCO dépassait le seuil chez 65 d'entre eux (0,9%). L'HbCO a été mesurée chez 31 : 20 mesures de SpCO étaient faussement positives ; la corrélation entre les mesures était faible ($r = 0,13$). Dans les 5 cas où la SpCO dépassait 15%, l'HbCO était inférieure à 5% dans 4 cas. Les auteurs concluaient au manque d'intérêt de la SpCO.

- Une deuxième étude prospective multicentrique a comparé la primo détection du CO dans l'air expiré (AE) par CO-testeur (Micro CO, converti en HbCO, avec un seuil d'inclusion de 3% chez le non fumeur et 6% chez le fumeur), la SpCO (RAD 57) mesurée simultanément chez les patients inclus et l'HbCO (prélèvement sanguin réalisé dans un délai médian de 65 min) (Cazenave et al. *Evaluation de la mesure de la carboxyhémoglobine par CO-oxymètre de pouls en médecine pré-hospitalière. Ann Fr Med Urgence 2010; 0: S108*). Quarante patients ont été inclus (âge moyen 49 ans, présence de signes 40%, admission en réanimation 25%) exposés au chauffage 40%, à des gaz d'échappement 20%, ou aux fumées d'incendie 40%. Les HbCO étaient pour la plupart comprises entre 3 et 25%. Les corrélations et biais (Bland et Altman) étaient respectivement de 0,81 et +2,4% entre HbCO et SpCO (limite de concordance de -10 à +14%), et de 0,7 et -1,72 entre HbCO et AE. Les auteurs concluent à l'intérêt de la SpCO...

- une étude prospective s'est déroulée sur 18 mois dans un service d'urgence de Montpellier, incluant des patients « suspects » d'être intoxiqués au CO (sans précisions) avec mesure de l'HbCO (seuil de positivité de 5%) et de la SpCO. 94 patients ont été inclus (18 à 92 ans, femmes 54%, fumeur 40%) ; 39 avaient une HbCO > 5%. La corrélation entre les mesures est de 0,70, et les limites de concordance jugées pas bonnes (de -9 à +9%). Les auteurs concluent à l'intérêt de la SpCO dans le tri rapide sur la base du calcul de la VPP et de la VPN (ce que ne permet pas d'affirmer cette étude établie à partir de suspicion d'intoxication)...

Ces études ont des objectifs différents (« dépistage » pour les 2 premières, diagnostique pour la dernière) et ont toutes des faiblesses méthodologiques : petits effectifs, sélection à partir de la mesure de l'air expiré ou d'une suspicion clinique, perdus de vue, période d'étude et effectif testé non précisés... Ces résultats rejoignent une étude à paraître (Touger M, Birnbaum A, Wang J, Chou K, Pearson D, Bijur P. *Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. Ann Emerg Med 2010: Jun, paru on line*).

Cette étude prospective a été réalisée dans un service new yorkais d'urgence chirurgicale adulte et enfant, entre le 19/1/2008 et le 9/4/2009. Lorsqu'une intoxication au CO était suspectée, une mesure de l'HbCO par dosage sanguin et une estimation par CO-oxymètre de pouls ont été simultanément réalisées. 120 patients ont été inclus, d'âge médian 31 ans, homme 55%, caucasien 21%, fumeur 57% ou exposé

à un appareil thermique 39% ; 7 ont été intubés. La médiane et l'écart interquartile était respectivement de 2,3% et 1-8,5% pour l'HbCO mesurée (étendue 0-38%) et de 3% et 0-7,5% pour la SpO2. La différence moyenne était de 1,4% (IC95% 0,2-2,6%) avec une étendue de -19% à 34%. Les limites de concordance étaient de -11,6 et 14,4% (le tiers des différences dépassait les $\pm 5\%$ jugés a priori dans le protocole comme cliniquement acceptables). Au seuil de 15% d'HbCO, la sensibilité était de 48% (!) et la spécificité de 99% (VPP 92%, VPN 94%). Cette étude a des limites (75% de noirs ou d'hispaniques, alors que le pigment plus foncé de la peau pourrait perturber la mesure) ; elle tend à montrer une sous estimation parfois conséquente de la spCO quand l'HbCO dépasse 15%, et une concordance qui ne paraît pas acceptable pour recommander l'utilisation du CO-oxymètre de pouls.

Philippe SAVIUC

18^e CONGRÈS DE LA SFTA, 9-11 JUIN 2010, JUAN LES PINS

• **Propofol, Tracrium et Internet.** HUMBERT et al. ont rapporté le cas d'un patient non toxicomane, non médecin, retrouvé décédé à domicile une perfusion dans un bras, une seringue encore branchée contenant un liquide blanc. L'analyse des prélèvements sanguins et du contenu de la seringue par LC-MS/MS a permis de détecter dans les 2 milieux la présence de laudanose (métabolite du Tracrium®), de 9-THC et de ses métabolites. L'analyse en HPLC/DAD a mis en évidence la présence de Propofol®. L'examen des achats par carte bleue et la consultation de l'ordinateur de la victime ont démontré l'achat par le patient de ces produits sur Internet. Cette possibilité d'accès à des substances réservées à l'usage hospitalier risque de compliquer la tâche des toxicologues (Humbert L, Wiard JF, Lhermitte M, Allorge D. *Internet source d'inspiration pour un suicide réussi au propofol*, Laboratoire de Toxicologie et Génopathies, Lille).

• **Tramadol et phénotype enzymatique.** Une jeune femme de 22 ans, retrouvée inconsciente, est admise en réanimation dans un tableau de défaillance cardiaque majeure. Elle présente dans les heures suivantes plusieurs arrêts cardiorespiratoires ainsi qu'une défaillance hépatocellulaire. Elle bénéficie d'une assistance circulatoire extra-corporelle et d'une hémofiltration. L'évolution est favorable après un mois d'hospitalisation. Un screening toxicologique par HPLC/DAD met en évidence uniquement du tramadol dans le sang et les urines. Un dosage du tramadol (T) et de ses métabolites le O-desméthyltramadol (M1) et le N-desméthyltramadol (M2) est effectué par UPLC-MS/MS. Le rapport métabolique tramadol/M1 permet d'évoquer un métabolisme ultra rapide pour le CYP2D6, enzyme catalysant cette biotransformation ; un génotypage de cet iso-enzyme P 450 est réalisé. A H 24, la concentration sanguine de tramadol était de 3220 ng/mL (taux thérapeutique :100 à 300 ng/mL), de 1520 ng/mL pour le M1, de 261 ng/mL pour le M2. Le rapport métabolique était à 2,1. Le génotypage a montré que la patiente était hétérozygote pour une

amplification génique du CYP2D6, prédictif d'un phénotype ultra rapide. Celui-ci peut constituer un facteur de gravité lors de certaines intoxications médicamenteuses et expliquer des variations inter-individuelles de la symptomatologie. (Allorge D, Elkalioubie A, Wiard JF, Szuster I, Humbert L, Fourrier F, Broly F, Lhermitte M. *Intoxication aiguë intentionnelle au tramadol chez une jeune femme présentant un phénotype ultra-rapide pour le CYP2D6*, Laboratoire de Toxicologie et Génopathies, Lille).

• **Cyanure et sarrasin.** Une femme préparant une galette de sarrasin est alertée par la nette odeur d'amande amère de sa farine de sarrasin issue de l'agriculture biologique. La farine est analysée par la DGCCRF. Une visite chez le producteur identifie la présence de graines de vesce, *Vicia sativa*, dans la farine, probablement due à une mauvaise gestion des périodes de semis des deux cultures. La teneur en acide cyanhydrique de la farine était de 12 à 18 mg/kg et de 573 mg/kg dans les graines de vesces. Les vesces sont des légumineuses cultivées comme plantes fourragères. La toxine principale contenue dans les graines est la vicianine, glycoside cyanogénique qui peut libérer dans l'intestin de l'acide cyanhydrique. Aux concentrations mesurées dans la farine, le risque sanitaire était réduit. Cependant ces graines contiennent également de la vicine et de la convicine susceptibles d'induire une anémie hémolytique chez les individus déficients en G6PD, rendant leur présence inacceptable dans l'alimentation. (Baert A, Lopez I. *Une contamination au cyanure du blé noir produit par la filière agriculture biologique*, Unité de Toxicovigilance, Rennes).

• **Amandes amères.** Une enfant de 2,5 ans (14 kg) ingère 5 amandes amères décortiquées. Elle devient rapidement hypotonique et pâle puis présente des troubles de la conscience et des crises convulsives. Pendant le transport, elle est tachycarde, obnubilée, en myosis ; elle bénéficie de l'administration de diazépam. A l'arrivée aux Urgences (à H2), l'hypothèse d'une intoxication cyanhydrique est évoquée et un traitement par hydroxocobalamine et clonazépam est institué permettant l'amélioration rapide de l'état de l'enfant. Le dosage des cyanures à l'admission (par CLHP/fluorimètre) met en évidence une concentration de 2,3 mg/L compatible avec une intoxication sévère (concentration mortelle > 2,5 mg/L). L'amande du noyau de *Prunus amygdalus amara* contient une teneur élevée en hétérosides cyanogènes, notamment l'amygdaline, qui hydrolysés dans le tube digestif, peuvent produire de l'acide cyanhydrique. Cette observation dans laquelle la quantité ingérée était parfaitement connue, permet de confirmer que 5 amandes sont dangereuses pour un jeune enfant. (Pépin G, Hoizey G, Cheze M, Mathieu-Daude JC, De Haro L, Deveaux M. *Intoxication après ingestion d'amandes amères : à propos d'une observation pédiatrique*, Laboratoire TOXLAB, Paris).

Plus brièvement :

• **Métabolite de l'éthanol.** L'éthylglucuronide est un métabolite mineur de l'éthanol. Sa concentration dans les cheveux permettrait de discriminer les buveurs

excessifs chroniques (+ de 60 g d'alcool par jour d'après l'OMS) du reste de la population avec un seuil de positivité de 30 pg/mg (selon le consensus du 16 juin 2009 de la Society of Hair Testing). En fait, ce consensus ne semble pouvoir s'appliquer que dans des situations très standardisées. Il apparaît actuellement peu souhaitable d'établir le profil addictif à l'éthanol d'un individu sur la seule mesure de l'éthylglucuronide dans les cheveux (*Kintz P. Interprétation des concentrations d'éthylglucuronide dans les cheveux*).

• **α-Amanitine.** Une équipe genevoise a développé une méthode sensible par LC-MS/MS pour l'analyse rapide de l'alpha-amanitine. (*Lauer E, Thomas A, Brunel C, Staub C, Augsburg M, Widmer C. Confirmation d'intoxication à l'amanite phalloïde par dosage de l'alpha-amanitine par LC-MS/MS*)

• **Composition de l'« héroïne ».** Le Laboratoire de Toxicologie Médico-Légale du CHU de Liège a analysé 43 échantillons d'héroïne (poudre saisie par les forces de l'ordre) sur une période de 10 ans. 30 échantillons contenaient de l'héroïne avec les compositions suivantes : héroïne (entre 0,7 et 36,1%), noscapine (entre 0 et 17%), papavérine (entre 0 et 4,3%), 6-acétylcodéine (entre 0 et 7,3%), 6-acétylmorphine (entre 0 et 14,9%), morphine (entre 0 et 3,6 %), codéine (entre 0 et 1,3 %). 6 échantillons ne contenaient pas d'héroïne mais des alcaloïdes du pavot, 6 autres ni héroïne ni alcaloïdes. Tous, sauf deux, contenaient du paracétamol et de la caféine. (*Dubois N & Charlier C. Détermination de la composition de l'héroïne par UHPLC-MS/MS- 10 ans d'analyse en région liégeoise*).

• **Marqueurs d'exposition au white spirit.** Les white-spirits sont des mélanges complexes d'hydrocarbures aromatiques, paraffiniques et cycloparaffiniques. Les cas d'intoxication aiguë sont exceptionnellement documentés du point de vue analytique. Dans un cas d'intoxication mortelle par ingestion de white-spirit, les auteurs ont montré la pertinence des deux marqueurs d'exposition suivants : le n-décane (DEC) et le 1-2-4-triméthylbenzène (TMB) (*Tracqui A, Jamey C, Farrugia A, Ludes B. Quels sont les marqueurs de l'intoxication aiguë au white spirit ?*).

Christine TOURNOUD

NOTES LECTURES

• **Corticoïdes et cancer.** Une étude cas-témoin (786/1083) conduite dans l'état du New Hampshire aux USA (*Dietrich K et al. Br J Cancer 2009; 10: 1316-20*) a montré un excès de risque de cancer de l'arbre urinaire associé à la consommation de corticoïdes par voie orale (OR: 1,78; IC 95%: 1,15-2,76, après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme). Il existait également un excès de risque associé aux corticoïdes inhalés mais il n'était pas statistiquement significatif (OR: 1,52; IC95%: 0,92-2,51).

• **Peintres et cancer.** La méta-analyse de 47 études épidémiologiques (*Guha N et al. Environ Health Perspect 2010; 118: 303-12*) a montré un excès de risque modéré mais statistiquement significatif de

cancer bronchopulmonaire chez les peintres (RR: 1,35; IC95%: 1,29-1,41), persistant après ajustement sur le tabagisme dans les 27 études où c'était possible (RR: 1,35; IC95%: 1,21-1,51). Le risque augmentait avec la durée de l'exposition, ce qui est en faveur d'un lien causal.

• **Coiffeurs et cancer.** La méta-analyse de 42 études épidémiologiques (*Harling M et al. Occup Environ Med 2010; 6: 351-8*) a montré un excès de risque modéré mais statistiquement significatif de cancer des voies urinaires chez les coiffeurs avec un risque relatif (RR) de 1,30 (IC95%: 1,15-1,48).

L'ajustement sur le tabagisme ne modifie pas significativement ce risque relatif et ce dernier augmente avec la durée de l'exposition (RR: 1,70; IC95%: 1,01-2,88 ; pour les expositions d'au moins 10 ans). L'excès de risque ne semble pas varier dans le temps (il ne dépend pas de l'année du diagnostic) ce qui est en faveur d'un facteur causal ancien et qui était toujours présent récemment (au moins jusqu'au début des années 1980, car en raison du délai attendu entre le début de l'exposition et le diagnostic de la tumeur, il est impossible d'avoir un avis au-delà).

• **Oxyde d'indium-étain (ITO) et protéinose.**

L'ITO est un mélange fritté d'oxydes d'indium et d'étain (90/10). Il a une bonne conductivité électrique et il est transparent. En conséquence, il a de nombreuses applications dans le domaine de l'opto-électronique (cristaux liquides) qui est en plein essor. Expérimentalement, l'inhalation répétée d'oxyde d'indium a produit des lésions inflammatoires de l'arbre respiratoire, parfois une protéinose alvéolaire, une alvéolite à macrophages et à éosinophiles ou une fibrose interstitielle.

Les deux premiers cas humains de protéinose alvéolaire à l'ITO viennent d'être publiés (*Cummings KJ et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 458-64*). Plusieurs cas de pneumopathie interstitielle fibrosante dont au moins un cas mortel sont également rapportés (*Hamaguchi T et al. Occup Environ Med 2008; 65: 51-5*).

• **Composés organiques perfluorés et atteintes thyroïdiennes.**

Les perfluoroalkyl acides sont des composés organiques perfluorés utilisés comme tensio-actifs dans de nombreuses préparations et comme agents d'extinction. Un grand nombre de publications récentes indiquent que plusieurs d'entre eux sont biopersistants, qu'ils sont détectables dans le sang des individus de la population générale (ainsi que dans d'autres tissus et fluides biologiques) et qu'expérimentalement, ils ont des effets perturbateurs endocriniens. Une étude récente a recherché une association entre la concentration sanguine de l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) dans la population générale et le risque de dysfonctionnement thyroïdien (*Melzer D et al. Environ Health Perspect 2010; 118: 686-92*).

Dans le cadre de la surveillance épidémiologique des expositions de la population des USA à des agents chimiques (NHANES) des études transversales ont mesuré en 1999-2000, 2003-2004 et 2005-2006, la concentration sérique de PFOA chez un total de 3974 personnes. Une maladie thyroïdienne était rapportée par 292 femmes (16,2%) et 69 hommes (3,1%) ; 163 femmes (9,9%) et 46 hommes (1,9%) étaient

effectivement traités pour une affection thyroïdienne. Après ajustement sur les facteurs de confusion possible, les femmes dont la concentration sérique de PFOA était au moins égale à 5,7 mg/mL (quartile le plus élevé) avaient un risque significativement augmenté d'avoir une maladie thyroïdienne traitée : OR 2,24 (IC95%: 1,38-3,65), quand elles étaient comparées à celles dont la concentration sérique de PFOA était inférieure à 4 ng/mL (médiane). Chez les hommes, l'OR était du même niveau (2,12) mais l'excès de risque n'était pas statistiquement significatif (IC95%: 0,93-4,82).

• **Tabagisme et alcool, grossesse et strabisme.** La liste des méfaits du tabagisme pendant la grossesse ne cesse de s'allonger. Une équipe danoise a identifié 1321 cas de strabisme dans une cohorte de 96 842 enfants nés entre 1966 et 2003 (*Torp-Pedersen T et al. Am J Epidemiol 2010; 171: 868-75*). Elle a recherché si la consommation de café, de thé, de tabac ou d'alcool était un facteur de risque.

De fait, le tabac était un facteur de risque de strabisme (RR: 1,26; IC95%: 1,11-1,43, après ajustement sur l'année de naissance, la classe sociale, l'âge de la mère, les consommations de thé et de café). Le risque relatif (RR) augmentait avec le nombre de cigarettes quotidiennes, il était de 1,90 chez les enfants des femmes qui fumaient au moins 10 cigarettes par jour.

La thérapie de substitution par la nicotine était également associée à un excès de risque, mais qui n'était pas statistiquement significatif (RR: 1,22; IC95%: 0,92-1,61). Il n'y avait aucune association avec les consommations de café et de thé. Imprévisiblement, la consommation de boissons alcoolisées par les femmes enceintes diminuait le risque de strabisme chez leurs enfants : en deçà de 5 unités (12 g) par semaine, on observait même une relation dose-effet protecteur : (RR: 0,86; IC95%: 0,76-0,98 pour une boisson par semaine – RR: 0,64; IC95% : 0,43-0,95 pour 3 à 5 boissons par semaine).

• **Paracétamol et pronostic hépatique.** L'équipe du département d'hépatologie d'Edimbourg vient de publier une réévaluation des tests pronostiques de l'hépatite aiguë au paracétamol (*Craig DGN et al. Aliment Pharmacol Therap 2010; 31: 1064-76*). La recherche bibliographique a identifié 6507 références dont l'analyse a montré que 14 seulement étaient utilisables, car elles se rapportaient à des études de cohortes d'adultes d'au moins 25 patients, avec des atteintes hépatiques après une prise unique de paracétamol et elles donnaient des informations sur la mortalité et/ou la réalisation d'une transplantation hépatique.

Ces 14 études rassemblaient 1960 cas. La sensibilité, la spécificité et l'odds ratio diagnostique ($DOR = \frac{\text{sensibilité}/(1-\text{sensibilité})}{(1-\text{spécificité})/\text{spécificité}}$) ont été calculés pour chacun des tests pronostiques proposés. Celui qui a, selon les auteurs, les meilleures performances globales est celui proposé par le King's College en 1989 (pH < 7,3 ou encéphalopathie hépatique de grade III/IV + créatininémie > 300 µmol/L + temps de prothrombine > 100 sec), avec une sensibilité de 58,2% une spécificité de 94,6% et un DOR de 27,7. L'ajout de l'hyperlactatémie (> 3,5 mmol/L ou > 3 mmol/L après réhydratation) n'améliore pas le DOR.

Il faut signaler que d'autres tests diagnostiques évalués avaient un DOR supérieur à celui des critères du King's College, mais ils n'ont pas été retenus par les auteurs de l'article parce qu'ils ne pouvaient être évalués qu'à travers des études médiocres et généralement uniques pour un test donné.

• **Hydroxyde de tétraméthylammonium (HMTA) et toxicité systémique.**

L'HMTA est une substance utilisée dans les opérations de gravure et de développement, dans les industries électronique et photoélectrique. C'est une base forte mais plusieurs cas mortels ont été rapportés après des projections cutanées étendues sans lésions caustiques sévères associées (*Wu CL et al. J Occup Health 2008; 50: 99-102*). L'équipe du centre antipoison de Taiwan a récemment rapporté une série de 13 cas d'exposition à l'HMTA. Dans 9 d'entre eux, des brûlures chimiques cutanées ou oculaires (au niveau des zones de contact) ont été observées. Dans 5 d'entre eux, ces brûlures chimiques se sont accompagnées de parésies et d'une dépression respiratoire traduisant un effet ganglioplégique de cet ammonium quaternaire (*Lin CC et al. Clin Toxicol 2010; 48: 213-7*).

Il semble que l'HMTA soit très mal absorbé à travers la peau intacte et qu'en conséquence, des lésions locales soient un préalable nécessaire à la survenue d'effets systémiques. Une décontamination précoce et abondante à l'eau et une surveillance en milieu de soins intensifs pendant au moins quelques heures sont donc les bases de la prise en charge des projections cutanées de cette substance.

• **Paracétamol, transplantation et survie.**

Une équipe britannique a comparé l'évolution des transplantations hépatiques secondaires à une hépatite aiguë au paracétamol (55 cas), à une hépatite aiguë d'une autre cause (57 cas) et à une hépatite chronique (56 cas). Les individus des 3 groupes étaient appariés sur le sexe et l'âge. Cette étude a montré que l'incidence de la dépression et la mortalité dans le mois suivant la greffe étaient plus élevées dans le groupe paracétamol, mais qu'au-delà du premier mois, la survie à 9 ans n'était pas différente dans les 3 groupes. La compliance au traitement et plus généralement au suivi médical était moins bonne dans le groupe paracétamol, mais l'existence d'antécédents psychiatriques n'en était pas un facteur prédictif (*Cooper SC et al. Liver Transplantation 2009; 15: 1351-57*). Globalement, le pronostic des transplantations hépatiques motivées par une hépatite au paracétamol est bon.

• **Evaluation de l'ajout d'amérisant.** Pour limiter la fréquence et la gravité des intoxications d'enfants par certaines préparations, on propose depuis plusieurs décennies de leur ajouter un agent amérisant. Expérimentalement, on a pu établir chez l'adulte et chez l'enfant que l'ajout d'un amérisant diminuait la quantité ingérée. Il n'y a, en revanche, pas de preuve clinique de l'efficacité de ce procédé.

Une étude conduite par Procter et Gamble avait comparé les fréquences ajustées sur les ventes des intoxications par des détergents avec et sans amérisant et n'avait pas montré de différence ; de même, les volumes ingérés ne dépendaient pas de la présence d'un amérisant.

Une deuxième étude (*Mullins ME et al. Vet Hum*

Toxicol 2004; 46: 150-2) n'avait pas montré de variation de la fréquence et de la gravité des intoxications par des antigels en Oregon après la promulgation de l'obligation réglementaire de l'ajout de benzoate de dénatonium dans ce type de préparation.

Une dernière étude récemment publiée (*White NC. Clin Pediatrics* 2009; 48: 913-21) ne montre pas non plus de diminution de la fréquence des intoxications par des antigels, du volume supposé ingéré et de la gravité des effets observés en cas de présence d'un amérissant dans la préparation.

Ces études souffrent cependant d'insuffisances méthodologiques dont les principales sont probablement les effectifs réduits des groupes exposés aux préparations amérisées et la bénignité générale des intoxications quel que soit le type (amérisé ou non) de la préparation.

• **Bisphénol A et comportement de l'enfant.** Le bisphénol A (BPA) a des effets perturbateurs endocriniens, oestrogéniques. Il est principalement utilisé pour produire des résines polycarbonate et époxydique. Celles-ci sont utilisées pour la fabrication et/ou le revêtement d'emballages alimentaires. Les polymères à base de BPA peuvent libérer du BPA dans certaines conditions de température et/ou de pH. D'assez nombreuses études ont montré, dans plusieurs pays, que le BPA était mesurable dans le sang et les urines de la plupart des individus de la population générale.

Expérimentalement, du fait de son effet œstrogène-like, le BPA a induit des troubles du comportement, dans les portées de rongeurs exposés pendant la gestation. Une publication récente (*Braun JM et al. Environ Health Perspect* 2009; 117: 1945-52) a recherché des corrélations entre la concentration urinaire de BPA mesurée chez des femmes à la 16^e, la 26^e semaine de la gestation et à la naissance d'une part, le comportement de leur enfant à l'âge de 2 ans, d'autre part.

Il existait une corrélation entre les concentrations urinaires de BPA chez les mères et les scores d'hyperactivité et d'agressivité chez les enfants. C'est avec les concentrations mesurées à la 16^e semaine que l'association était la plus forte et c'est chez les filles qu'elle était la plus nette.

• **Cannabis, faux positif et acide niflumique.** Un enfant de 3 ans est hospitalisé pour des troubles du comportement, la recherche de toxiques urinaires (Cobas integra, Roche®) conclut à la présence de cannabinoïdes, mais l'analyse de confirmation par GC-MS est négative et révèle la présence de paracétamol et d'acide niflumique. C'est ce dernier qui est responsable du faux positif à l'analyse précédente.

C'est une interférence déjà rapportée et signalée par Roche Diagnostic dans la notice technique Cobas Integra® (*Boucher A et al. Arch Pediatr* 2009; 16: 1457-60). L'enfant était, de fait, traité par acide niflumique et paracétamol pour une otite externe.

• **Formaldéhyde dans l'air intérieur.** Le National research centre for the working environment vient de proposer une valeur de référence pour la concentration du formaldéhyde dans l'air intérieur. Elle est de 100 µg/m³ (1 ppm = 1230 µg/m³ ;

1 µg/m³ = 0,81 ppb). C'est aussi celle proposée, en France, par le Haut Conseil de Santé Publique.

L'effet critique retenu pour l'établir est la survenue de cancers des cavités nasales chez le rat. Ceux-ci ont été observés pour des expositions répétées à 6 ppm ou plus. Il est établi que cet effet cancérigène est à seuil et qu'il n'est susceptible d'être observé qu'en cas d'exposition au formaldéhyde entraînant des lésions irritatives des muqueuses respiratoires (la prolifération cellulaire secondaire est une condition nécessaire pour l'effet cancérigène). Le seuil des concentrations atmosphériques entraînant des lésions d'irritation des voies respiratoires chez le rat est de 1 ppm.

Le rat étant une espèce plus sensible que les primates aux effets irritants du formaldéhyde, il n'est pas nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude pour l'extrapolation à l'espèce humaine. Un facteur de 10 a été retenu pour rendre compte de la variabilité inter-individuelle chez l'homme (c'est certainement une surestimation), ce qui a conduit à proposer une valeur de référence de 0,1 ppm (123 µg/m³) qui a été arrondie à 100 µg/m³ (*Nielsen GD et Wolkoff P. Arch Toxicol* 2010; 84: 423-46).

• **Capsules de lessive machine et kératite.** Un service d'ophtalmologie londonien a rapporté une série de 13 cas de projection oculaire de lessive chez des enfants de 14 à 34 mois, résultant de la manipulation de capsules de préparations détergentes pour la lessive en machine (*Matthew R et al. Br Med J* 2010; 340: 493).

Les 13 enfants (9 filles) ont eu une kératite rapidement résolutive dans 12 cas mais la dernière a eu une brûlure cornéenne étendue et sévère des 2 yeux. Le conditionnement facilite certainement les projections oculaires... si le produit est laissé à la portée des enfants. La gravité du dernier cas s'explique probablement par un rinçage oculaire tardif. Le pH de ces préparations est neutre ou basique (mais alors toujours inférieur à 10), mais les tensio-actifs en solution concentrée peuvent suffire à expliquer les lésions observées.

• **Benzène et lymphome non hodgkinien (LNH).** Plusieurs revues de la littérature et méta-analyses ont évalué l'association entre l'exposition professionnelle au benzène et le risque de LNH. La plupart d'entre elles concluent à l'absence d'association (*Savitz DA & Andrews KW. Am J Ind Med* 1997; 31: 287-95 ; *Wong O & Fu M. Chem Biol Interact* 2005; 153: 133-41 ; *Lamm SH et al. Chem Biol Interact* 2005; 153-154: 231-7).

Cependant, en 2008, une nouvelle méta-analyse avait conclu à un excès de risque modéré mais statistiquement significatif (RR: 1,22; IC95%: 1,02-1,47) [*Steinman SC et al. Occup Environ Med* 2008; 65: 371-378]. Diverses insuffisances méthodologiques de cette méta-analyse (inclusion de certaines études qui n'étaient pas pertinentes ; exclusion injustifiée de quelques autres).

Une nouvelle méta-analyse vient d'être publiée (*Alexander DA et al. J Occup Environ Med* 2010; 52: 169-89) ; elle inclut plus d'études que la précédente et ne montre pas d'excès de risque de LNH associé à l'exposition au benzène ; une relation dose-effet a également été recherchée et n'a pas été retrouvée.

• **Hélium et pneumomédiastin.** Un adolescent de 16 ans a été hospitalisé pour une sensation d'irritation pharyngolaryngée, une dysphonie, une dysphagie, des douleurs et une sensation d'oppression thoracique persistant depuis 3 jours. L'examen clinique a montré un emphysème sous-cutané du cou et du thorax et la radiographie thoracique a révélé un pneumomédiastin. L'enquête a appris que 5 jours plus tôt, il avait inhalé itérativement de l'hélium sous pression pour modifier sa voix, au cours d'un pique-nique (*Zaia BE & Wheeler SJ. Emerg Med 2010; 38: 155-8*).

• **Hydroxocobalamine et hémodialyseur.** Une équipe de réanimation californienne (*Sutter M et al. J Med Toxicol 2010; Mar 30 DOI 10-1007 S 1381-010-0067-9*) a récemment publié un effet indésirable du traitement de l'intoxication cyanhydrique par l'hydroxocobalamine qui est du ressort de la matériovigilance comme de la pharmacovigilance.

Une femme de 34 ans, qui a brutalement perdu connaissance et a convulsé après la prise de cyanure, est hospitalisée en réanimation. A l'admission, elle est intubée, ventilée et elle a reçu du bicarbonate de sodium et des solutés macromoléculaires. Elle est toujours en acidose métabolique, sa PaO₂ est de 518 mm Hg avec une saturation à 100%. Elle est placée sous hémodialyse pour corriger rapidement son acidose et rapidement après elle reçoit de l'hydroxocobalamine (et du thiosulfate de sodium). Quinze minutes après le début de la perfusion d'hydroxocobalamine, la machine signale la présence de sang dans le dialysat et disjoncte. Plusieurs essais de remise en marche échouent avec le même message indiquant la présence de sang dans le dialysat. A l'analyse, il n'y avait pas de sang dans le liquide de dialyse, mais seulement la cyanocobalamine dont la couleur rouge a déclenché l'alarme et l'arrêt de la machine.

Les hémodialyseurs sont en effet équipés de détecteurs infrarouge qui sont destinés à identifier précocement les brèches dans la membrane de dialyse ; la détection déclenche automatiquement une alarme et l'arrêt de la dialyse. Les cobalamines sont rouge vif et c'est ce qui explique le déclenchement de l'alarme et l'arrêt de la machine, lors de leur passage dans le dialysat.

Il est probable que d'autres substances colorées puissent avoir un effet semblable. Quoi qu'il en soit, dans le cas présent, la malade a guéri sans séquelle.

• **Gravité des inhalations de solvants.** Les centres antipoison américains viennent de publier la revue des cas d'intoxication par inhalation de solvants qui leur ont été notifiés entre 1993 et 2008 (*Marsolek MR et al. Pediatrics 2010; 125: 906-13*). Pendant cette période, 35 453 cas ont été rapportés. La prévalence de ce type d'intoxication a progressivement diminué entre 1993 et 2003 pour réaugmenter ensuite : 11,9 cas par million en 1993, 6,5 en 2003, 7,9 en 2008. Les utilisateurs sont majoritairement des enfants de 12 à 17 ans (maximum à 14 ans) et des garçons (73,5%). Plus de 3400 produits différents ont été utilisés mais les principaux sont les propulseurs d'aérosols (surtout au cours des dernières années), les carburants et les peintures. Des indicateurs de gravité et de mortalité ont été définis : le premier est le nombre de cas graves (avec des manifestations

pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou ayant entraîné la mort ou des séquelles) pour 1000 expositions au même agent (sans co-exposition) ; le second est le nombre de cas mortel pour 1000 expositions (sans co-exposition).

Globalement les index de gravité et de mortalité étaient respectivement de 29,0 et 5,5 pour 1000 expositions, ce qui est plus élevé que les index correspondants pour l'ensemble des produits non-médicamenteux (respectivement 2 et 0,14 pour 1000). Les index de mortalité les plus élevés étaient de 58,1, 25,9, 21,8 et 13,7 pour 1000, respectivement pour le butane, le propane, les désodorisants d'atmosphère et le protoxyde d'azote.

• **Buprénorphine et antidotes.** Les équipes de 2 services de réanimation médicale parisiens ont récemment publié une étude prospective comparative de 84 cas d'intoxication aiguë par des opiacés : 26 impliquaient l'héroïne, 39 la buprénorphine, 19 la méthadone. La co-ingestion d'autres substances sédatives était fréquente avec la buprénorphine (95% des cas). La buprénorphine a induit un toxidrome qui n'était pas cliniquement différent de celui associé aux autres opiacés. Les troubles de conscience n'étaient pas améliorés par l'administration de naloxone quand la buprénorphine était en cause, mais ils l'étaient par le flumazénil quand des benzodiazépines étaient associées (*Mégarbane B et al. J Subst Abuse Treat 2010; 38: 403-7*), c'est à dire dans la plupart des cas.

• **Biguanides et acidose lactique.** Une enquête italienne (*Prott A et al. Critical Care 2010; 14: R22*) a montré que l'acidose lactique des intoxications par les biguanides traduisait probablement un défaut d'utilisation périphérique de l'oxygène et une toxicité mitochondriale.

Sur une série de 23 cas d'intoxication par la metformine et d'un cas dû à la phenformine, cette équipe a montré une franche diminution de la différence artério-veineuse en oxygène (VO₂) chez les intoxiqués et il existait une corrélation négative entre la VO₂ et la concentration plasmatique des lactates.

• **Prévalence du saturnisme infantile.** Les premiers résultats de l'étude de prévalence du saturnisme infantile chez les enfants de moins de 6 ans, habitant en France en 2008-2009, viennent d'être publiés (*Etchevers A et al. BEH 2010; 2: 1-8*).

Rappelons que le saturnisme infantile est, en France, réglementairement défini par une plombémie au moins égale à 100 µg/L.

La précédente enquête avait été conduite en 1995-1996 et avait estimé la prévalence du saturnisme à 2,1% (IC95%: 1,6-2,6) chez les moins de 6 ans, soit 84 000 enfants.

La nouvelle évaluation indique qu'en 2008-2009, cette prévalence n'était plus que de 0,11% (IC95%: 0,02-0,21), soit 5333 enfants. La moyenne géométrique des plombémies était de 15,1 µg/L (36 µg/L en 1995-1996), du même ordre de grandeur que les moyennes géométriques des plombémies mesurées récemment aux Etats-Unis (2003-2004) chez les enfants de 1 à 5 ans (17,7 µg/L) ou en Allemagne (2003-2006) chez ceux de 3 à 14 ans (16,3 µg/L).

La loi de Santé publique de 2004 avait fixé pour objectif de diminuer par 2 la prévalence du saturnisme chez les enfants de moins de 6 ans :

l'objectif est largement dépassé puisqu'elle a été divisée par 20.

• **Térodotoxisme en Méditerranée orientale.** Un nouveau cas d'intoxication par la térodotoxine résultant de la consommation d'un spécimen de *Lagocephalus sceleratus* vient d'être rapporté par une équipe libanaise (Awada A et al. *Rev Neurol* 2010; 166: 337-40).

La victime est un homme de 80 ans qui a eu des paresthésies péri-buccales, une dysarthrie, une quadriparésie et une détresse respiratoire au décours immédiat du repas. Il a guéri sans séquelle en 36 heures (grâce à une prise en charge précoce et à la mise sous ventilation assistée). Il y avait plusieurs convives au repas. Il est le seul à avoir eu des signes d'intoxication. C'est lui qui avait mangé les gonades du poisson.

Lagocephalus sceleratus est un poisson de la Mer rouge qui est en train de coloniser la Méditerranée à la faveur du réchauffement climatique. Il a été signalé en Méditerranée orientale à partir de 2005 ; des cas d'intoxication par la térodotoxine qui lui sont imputables ont, depuis, été rapportés en Israël et en Egypte.

Robert GARNIER

AGENDA

• **SFT, 25-26 novembre 2010, Paris, 36^e congrès de la Société Française de Toxicologie**

Thèmes : Toxicologie liée à l'environnement

Contact : <http://www.sftox.com/>

Programme : http://www.sftox.com/congres/sft2010/SFT2010_Programme.pdf

• **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 toxinologie

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 Testin 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?](http://www.eurotox.com/pag.asp?ID_pagina=68)

ID_pagina=68

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI

VIE DE L'ASSOCIATION

• Le congrès de Chamonix 2011 se déroulera du 21 au 26 Mars 2011 (prix d'inscription annoncé de 550 € pour les 5 jours + gala). La clôture des inscriptions est fixée au 31 Décembre 2010, et **la date limite de soumission des textes au 15 novembre 2010.**

Les recommandations aux auteurs peuvent être consultées sur le site de la SFTA : <http://sfta.org/presentation/main/manifestations/CHAM2011/CHAM2011abstracts.pdf>.

Les sessions couplées SFTA - STC auront lieu le mardi 22 mars toute la journée et le mercredi 23 mars le matin.

L'assemblée générale de la STC est prévue le mardi 22 mars au soir.

• Vous trouverez page suivante, comme annoncé dans l'édito, le questionnaire « junior / senior » à faire parvenir à Françoise FLESCHE.

Fiche "Junior"

Nom : Prénom :

Age : |_|_|

Adresse professionnelle + ☎ :

Adresse mail :

Souhaite la mise en place d'un compagnonnage par un senior ?

Souhaite la création d'une commission "junior"

Souhaite m'investir dans la vie de notre société

mes sujets d'intérêt sont les suivants :

.....

.....

.....

Fiche "Senior"

Destinée à ceux qui exercent la toxicologie depuis plus d'une quinzaine d'années

Nom : Prénom :

Age : |_|_|

Adresse professionnelle + ☎ :

Adresse mail :

Accepte de parrainer un junior :

OUI

NON

sur mes sujets d'intérêt suivants :

.....

.....

.....

Commentaires :

.....

Fiche à renvoyer à : Docteur [Françoise FLESCH](mailto:flesch.francoise@chru-strasbourg.fr) - Centre antipoison et de Toxicovigilance -
Nouvel Hôpital Civil - 1 Place de l'Hôpital - 67091 Strasbourg Cedex -
flesch.francoise@chru-strasbourg.fr