

# Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

[www.toxicologie-clinique.org](http://www.toxicologie-clinique.org)

n°39 - AVRIL 2012

## Société de Toxicologie Clinique

### Président

Dr F. FLESCH (Strasbourg)

### Vice-Présidents

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Pr B. MÉGARBANE (Paris)

### Secrétaire Général

Dr C. CABOT (Toulouse)

### Secrétaire Associé

Dr JC. GALLART (Toulouse)

### 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

L. CHEVILLARD, F. FLESCH,

N. FOUILHÉ SAM-LAÏ,

R. GARNIER, L. DE HARO,

M. LABADIE.

## Sommaire

Édito ..... 1

Dépendance cocaïne ..... 2

Frelon asiatique ..... 4

Notes de lecture ..... 5

Agenda ..... 9

## Bloc Notes

La sortie du prochain numéro d'Infotox (n°40) est prévue pour juillet 2012.

## S.O.S.

La toxicologie clinique française est indéniablement auréolée d'un passé glorieux. Il y a quelques décennies, les initiatives et travaux tricolores étaient novateurs ; rien ne pouvait se faire au niveau européen sans inclure un ou plusieurs éminents toxicologues français. Les centres antipoison de l'hexagone étaient cités en exemple non seulement dans les pays émergents mais aussi de l'autre côté de l'Atlantique. En ce début du XXI<sup>e</sup> siècle, la situation est bien différente. Les centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV) ont survécu difficilement aux multiples tentatives de restructuration imposées par les autorités de tutelle et n'ont plus le rayonnement scientifique international d'antan. Il faut dire que désormais, les équipes consacrent toute leur énergie à la réponse téléphonique à l'urgence toxicologique ainsi qu'à la saisie des données dans le système d'information. La masse des données pertinentes accumulées lors du pénible mais précieux travail effectué dans les RTU (unités de Réponse Téléphonique en Urgence des centres antipoison) est indéniablement source de convoitise de la part des autorités sanitaires et c'est là que l'on trouve un incroyable paradoxe : les centres antipoison sont au bord de l'asphyxie (moins d'argent, moins de personnel, absence de carrière possible pour les jeunes... et tant d'autres aléas qui parasitent le quotidien), alors que les demandes d'évaluation de risque à partir des données enregistrées dans le système d'information sont de plus en plus nombreuses. Autrement dit, nombreux sont ceux qui trouvent que le travail fourni est fort intéressant et très utile, mais quand se pose la question des moyens, on note une indifférence de la part de nos inter-

locuteurs. Probablement existe-t-il un objectif inavoué qui est celui d'attendre le départ à la retraite des seniors (qui sont actuellement majoritairement des sexagénaires), avec pour conséquence la fermeture progressive d'un certain nombre de CAPTV. Et c'est bien là qu'il convient de lancer un SOS : la fermeture des CAPTV régionaux va, sans aucun doute, réduire notablement le flux entrant des données dans cette base tant convoitée pour la toxicovigilance. Pour en être convaincu, il suffit de comparer la proportion actuelle des appels en provenance des régions éloignées d'un CAPTV à celle des appels de proximité. Par ailleurs, nos collègues urgentistes ou réanimateurs qui ont compris l'intérêt d'appeler le CAPTV régional pour signaler un cas grave ou inhabituel ou qui répondent avec bienveillance à nos fréquentes sollicitations (enquêtes médicales pour les intoxications par monoxyde de carbone), évolution clinique des cas graves, résultats de bilans biologiques et de dosages toxicologiques...) ne seront certainement plus dans les mêmes dispositions vis à vis d'un interlocuteur national centralisateur.

« Plus de travail, moins d'argent et pas de carrière possible... Engagez-vous !... ». Les centres antipoison français se désertifient à grande vitesse, avec pour conséquence une disparition de leur représentativité au niveau international, que ce soit dans les publications ou dans la participation aux congrès. Si tous ceux, qui actuellement profitent de nous, ne réagissent pas rapidement en devenant de vrais partenaires (et donc de vrais soutiens), il n'y aura sans doute bientôt plus rien à exploiter faute de combattants.

LUC DE HARO, FRANÇOISE FLESCH

**Prochain congrès de la Société de Toxicologie Clinique**  
**Le 50<sup>e</sup> congrès aura lieu à Paris, les 29 & 30 novembre 2012**  
(Conservatoire National des Arts et Métiers)

## DÉPENDANCE ET MODE DE CONSOMMATION DE LA COCAÏNE : APPORT DES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

L'année 2011 a marqué le cinquantième anniversaire de la signature aux Nations Unies de la convention unique sur les stupéfiants, l'une des pierres angulaires du système international de contrôle et de prévention des drogues [1]. C'est l'occasion de faire une revue des modèles précliniques développés par les chercheurs pour mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques de la dépendance aux drogues et plus particulièrement à la cocaïne.

La cocaïne est à ce jour la deuxième drogue illicite la plus consommée dans le monde après le cannabis, bien que les niveaux de prévalence et les tendances varient considérablement entre les pays, de 2,1% chez les jeunes adultes européens à 3,4% chez leurs homologues australiens ou encore 4,1% chez les américains.

Au-delà de ces différences de prévalence de consommation, on observe également une grande diversité parmi les consommateurs de cocaïne :

- les cocaïnomanes occasionnels et consommateurs réguliers mieux intégrés socialement, qui généralement sniffent de la poudre ;
- les usagers marginaux et souvent dépendants, qui s'injectent de la cocaïne ou prennent du crack et qui font de la dépendance à la cocaïne un véritable problème de santé publique.

### Mécanisme d'action

Les effets neurologiques centraux de la cocaïne sont dus à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, la sérotonine et principalement, la dopamine. L'action sur les voies dopaminergiques résulte de l'inhibition du transporteur de la dopamine présent dans la membrane des terminaisons axonales dopaminergiques.

Ce faisant, la cocaïne augmente transitoirement la concentration de dopamine dans la fente synaptique et par conséquent l'activation des récepteurs de la dopamine ( $D_1/D_2$ ) notamment au niveau de la voie mésolimbique du système de récompense, comme toutes les substances psychoactives induisant une dépendance. Cet afflux de dopamine induit un effet euphorisant immédiat très important, ainsi qu'un sentiment de puissance intellectuelle et physique et une indifférence à la douleur et à la fatigue. Lorsque les réserves de ce neuromédiateur sont épuisées, ces effets laissent place à un état de forte dépression et d'anxiété qui motivent le consommateur à en reprendre, pour conduire très rapidement et insidieusement, dans presque 20% des cas, vers une dépendance psychique importante [2]. À ce jour, les principales options de traitement de la dépendance à la cocaïne sont des interventions psychosociales (entretiens de motivation, thérapies cognitives et comportementales, apprentissage de la maîtrise de soi comportemental et mesures destinées à prévenir les rechutes) et non des options pharmacologiques, en raison de la très large méconnaissance des mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent le passage d'un usage contrôlé de la prise de drogue à une perte de ce contrôle et au développement d'une addiction.

En effet, bien que l'action de la cocaïne sur le cerveau semble claire, l'un des problèmes majeurs encore à

l'heure actuelle concerne le développement d'un modèle préclinique heuristique, fiable et avec une validité prédictive chez l'homme [3], qui puisse aider à élucider ces mécanismes complexes caractéristiques d'un comportement typiquement humain qu'est l'addiction.

### Travaux expérimentaux

Les premiers travaux dans ce domaine ont porté sur les paradigmes expérimentaux du conditionnement opérant de la dépendance chez les primates, en raison de leurs similarités comportementales avec les humains, mais des études plus récentes ont montré que beaucoup de ces mêmes paradigmes peuvent être utilisés chez les rongeurs, qui fournissent un avantage majeur pour les études centrées sur la neurobiologie de l'addiction [3].

Ainsi en 2004, l'équipe de Pier Vincenzo Piazza (INSERM U862) a montré que les comportements qui définissent l'addiction chez l'homme [4] apparaissent également chez certains rats qui s'auto-administrent de la cocaïne [2]. Les addictions des hommes et des rongeurs présentent donc des similitudes étonnantes, notamment par le fait que seul un petit nombre de consommateurs (hommes comme rongeurs) développe une toxicomanie. L'étude des comportements de dépendance à la drogue dans ce modèle de mammifère paraissait donc susceptible d'ouvrir la voie à une approche biologique de l'addiction et de ses effets sur le système cérébral de récompense, qui se compose de l'aire tegmentale ventrale, du noyau accumbens, du pallidum ventral, du septum latéral et du cortex préfrontal.

A la suite de cette découverte, plusieurs modèles qui différaient par le protocole d'administration de la cocaïne ont été développés dans le but d'étudier différents aspects de l'addiction définie selon les critères suivants [2] :

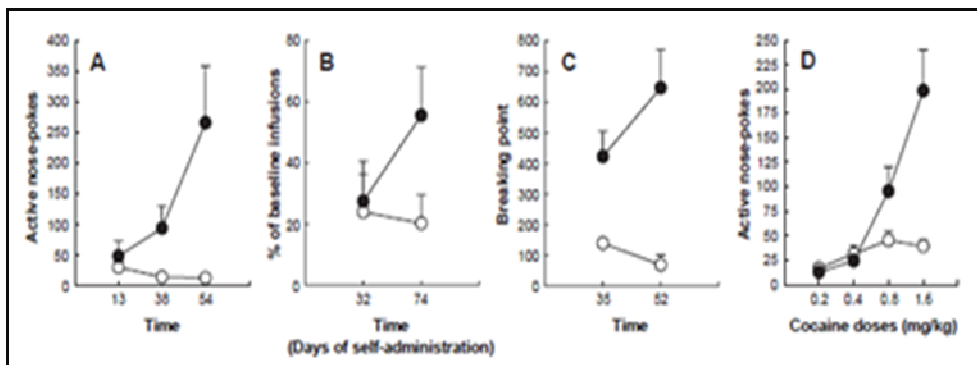
- l'utilisation compulsive d'une drogue ;
- la perte de contrôle dans l'usage, malgré ses conséquences négatives ;
- la rechute avec reprise de la consommation, même après de longues périodes d'abstinence.

### Principaux modèles classiques

Le type de modèle préclinique utilisé le plus communément par les chercheurs à ce jour pour l'étude de l'addiction est le **modèle d'auto-administration** dans lequel le rat s'auto-administre de la cocaïne par voie intraveineuse en passant le museau dans une trappe ou en pressant un levier. Pour les études d'auto-administration intraveineuse, le sujet obtient une injection de cocaïne en effectuant une réponse discrète. La disposition de la drogue est typiquement signalée par un stimulus environnemental tel qu'un signal lumineux et/ou sonore et les variables dépendantes mesurées sont le nombre d'administrations ou la fréquence de réponse au cours d'une session, dont le temps peut varier d'une heure à 12 heures, selon les études [5]. L'analyse des données obtenues pour chaque session est régie par le protocole de renforcement imposé par l'expérimentateur en fonction de la question posée initialement (fig. 1).

- Ainsi lorsque le programme de renforcement correspond à un nombre de réponses requis fixé pour une injection de cocaïne ou **fixed-ratio** (FR1 : 1 pression = 1 administration, par exemple), les animaux montrent une relation inversement proportionnelle entre la fréquence d'auto-administration et la dose unitaire

**Fig. 1.** Exemples de mesures obtenues au cours du développement du comportement addictif, au cours de l'auto-administration de cocaïne chez des rats (n=7 par groupe), montrant un haut (●) ou un faible (○) taux de rechute induite après 5 jours d'arrêt de la cocaïne. **(A)** Persistance de la prise de cocaïne, mesurée par le nombre de réponses effectuées durant la période de retrait de la drogue. **(B)** Résistance à la punition, mesurée par le changement du nombre d'injections de drogue, quand celle-ci est associée à un choc électrique. **(C)** Motivation pour la cocaïne, mesurée par le point de rupture au cours du protocole progressive-ratio. **(D)** Réinstallation de l'addiction, mesurée par le nombre de réponses effectuées pour la drogue après une dose d'initiation de cocaïne [2].



injectée (de 0,25 à 0,75 mg/kg, selon les études). Ces conditions d'accès à la drogue permettent ainsi l'étude des mécanismes endogènes qui conduisent un individu à réguler sa consommation de cocaïne pour maintenir un effet hédonique optimal et par conséquent les facteurs de dérèglement pouvant amener à une perte de contrôle de cette consommation.

- Le second type de protocole qui peut être appliqué aux animaux est le **progressive-ratio** ou rapport variable. Il est utilisé pour évaluer l'efficacité renforçante de la cocaïne. Celui-ci se caractérise par une augmentation du nombre de réponses requises pour obtenir une injection de cocaïne au cours des sessions, jusqu'à la détermination du point de rupture (breaking point). Ce dernier est défini comme le plus grand nombre requis de réponses que l'animal exécute et représente le travail maximal qu'un animal est prêt à effectuer pour recevoir une injection de drogue. Ce programme est principalement utilisé pour évaluer le potentiel addictif relatif d'une drogue ainsi que pour étudier les bases neurologiques à l'origine de cette motivation [6].

- Un dernier type de protocole est le programme dit de **second-ordre** au cours duquel l'accomplissement d'une première tâche induit la présentation d'un bref stimulus (« avant-goût ») et l'accomplissement de l'ensemble des tâches requises entraîne la délivrance du stimulus et de la drogue. Ce modèle principalement utilisé chez les primates non-humains permet de modéliser les conditions humaines dans lesquelles la prise de drogue est précédée par une série d'actions (obtention, préparation de la dose...) et ainsi d'étudier leur implication dans le développement de l'addiction.

Sur le même schéma d'auto-administration, le modèle d'**autostimulation intracérébrale** (ICSS) a été principalement développé afin d'évaluer le seuil de récompense d'un animal. Le rat porte une électrode implantée dans une aire cérébrale spécifique par l'intermédiaire de laquelle il a la possibilité de s'administrer un courant de faible intensité, là encore par pression d'un levier ou introduction de son museau dans une trappe [7]. Le taux de réponse et le seuil d'autostimulation (ou intensité minimale de courant qui induit ce comportement) permettent une évaluation de la valeur récompensante de la stimulation perçue par l'animal. Une augmentation de cette valeur récompensante se manifeste soit par une augmentation du taux de réponse, soit par une diminution du seuil d'autostimulation, comme après une injection de cocaïne.

Cette technique présente l'avantage de stimuler directement le système de récompense et élimine ainsi les effets non spécifiques des tests de consommation spontanée.

Il a ainsi pu être constaté que lors du sevrage à la cocaïne, chez un rat qui a été au préalable exposé chroniquement à la cocaïne, on observe une augmentation du seuil de récompense, un effet qui s'interprète comme une plus grande difficulté de l'animal à ressentir du plaisir.

### Modèles alternatifs

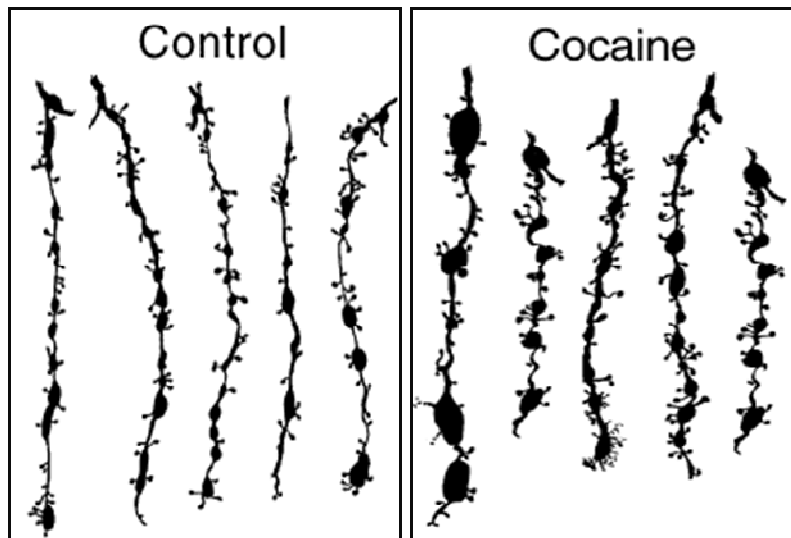
Les modèles présentés précédemment, bien qu'aujourd'hui couramment utilisés pour étudier l'addiction, sont encore très coûteux en matériel et en temps, d'où l'utilisation de modèles alternatifs pour répondre à certaines questions sur l'addiction.

- Ainsi la **sensibilisation comportementale** est définie comme l'augmentation progressive de la réponse comportementale (à savoir l'activité locomotrice) induite par des administrations répétées d'une même dose de drogue. Ce phénomène, qui persiste après de très longues périodes de sevrage [8], est considéré comme un modèle animal de l'intensification du désir de la drogue qui serait responsable de la prise ultérieure de celle-ci par les toxicomanes [9]. La sensibilisation comportementale est constituée de deux phases :

- le développement, qui correspond aux changements transitoires cellulaires et moléculaires, suite à l'administration répétée des drogues ;
- l'expression, qui correspond aux altérations durables dans la fonction neuronale, après la période de sevrage et semble être le résultat, pour la cocaïne, d'une réduction de l'activité dopaminergique dans la partie corticale du noyau accumbens [10].

- Un autre modèle encore aujourd'hui très largement répandu dans les laboratoires est la **préférence de place conditionnée** [11] qui est caractérisée par un apprentissage de type pavlovien, basé sur l'association des effets subjectifs des drogues. La préférence est évaluée, au cours d'un test sans administration de drogue, comme étant la différence entre les temps passés dans le compartiment associé à l'injection de la drogue, avant et après le conditionnement (période durant laquelle les animaux reçoivent la drogue avant d'être placés dans l'un des compartiments). Cette procédure permet d'évaluer le conditionnement des drogues renforçante et peut fournir des informations indirectes sur les effets positifs ou aversifs de celles-ci. Plus récemment, la préférence de place conditionnée a été utilisée pour évaluer le comportement de la réinstallation de la recherche de drogue après une

période d'extinction, ainsi que dans de nombreuses études évaluant les différences génotypiques dans la sensibilité aux drogues [12]. Toutefois, l'absence d'une réponse conditionnée peut indiquer une perte de l'effet de renforcement d'une drogue ou une déficience généralisée des processus d'apprentissage, de la mémoire requise pour l'acquisition ou la reproduction d'une réponse conditionnée, rendant parfois l'interprétation des résultats sujette à caution. L'ensemble de ces modèles expérimentaux, dont la validité expérimentale est encore régu-



**Fig. 2.** Dessins d'exemples de « perles » observées en caméra lucida : aspects de gonflement sur la pointe terminale de dendrites apicales sur une cellule pyramidale du cortex préfrontal chez un animal contrôle et un animal qui s'était autoadministré de la cocaïne (0,33 mg/administration de cocaïne, session de 2 h/j pendant 37 jours) [14].

lièrement remise en cause, en particulier en ce qui concerne la réalité de l'addiction qu'ils sont censés mesurer, sont des outils à la disposition des chercheurs.

Associés aux techniques modernes en neurobiologie comme l'imagerie cérébrale, l'utilisation de souris déficientes en transporteur de la dopamine [13], les inhibiteurs des transporteurs des mono-amines ou encore les agonistes dopaminergiques et, plus récemment, la génomique et la protéomique, ils ont ainsi permis de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques de l'addiction (fig. 2). Cependant, ces modèles ne permettant pas, à ce jour, de différencier les modifications neuronales induites par la composante naturelle de l'apprentissage et de la mémoire, de celles induites par l'addiction, beaucoup reste à faire pour élucider tous les mystères neurobiologiques de l'addiction et ainsi développer un traitement efficace pour les toxicomanes.

Lucie CHEVILLARD

Department of Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Amherst, New York

## Références

1. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. 2011 Annual report on the state of the drugs problem in Europe EMCDDA, Lisbon, November 2011.
2. Deroche-Gamonet V et al. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 2004;305:1014-7.
3. Davis KL et al (Eds). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision: DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
5. Wee S et al. Effects of dose and session duration on cocaine self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:1134-43.
6. Mello NK et al. Progressive ratio performance maintained by buprenorphine, heroin and methadone in Macaque monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1988;21:81-97.
7. Kornetsky C, Esposito RU. Euphorigenic drugs: effects on the reward pathways of the brain. *Fed Proc*. 1979;38:2473-6.
8. Paulson PE et al. Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; -103:480-92.
9. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of

preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;151:99-120.

10. Cadoni C et al. Psychostimulant sensitization: differential changes in accumbal shell and core dopamine. *Eur J Pharmacol* 2000;388:69-76.

11. Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 1998;56:613-72.

12. Carlezon WA Jr et al. Regulation of cocaine reward by CREB. *Science* 1998; 282:2272-5.

13. Perles-Barbacaru TA et al. Quantitative pharmacologic MRI: mapping the cerebral blood volume response to cocaine in dopamine transporter knockout mice. *Neuroimage* 2011;55:622-8.

14. Robinson TE et al. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse* 2001;39:257-66.

## FRELON ASIATIQUE

### Petite mise au point à partir de l'enseignement dispensé par le Museum d'Histoire Naturelle

De fait, tous les frelons à pattes jaunes actuellement présents en France sont originaires d'Asie ! Le « frelon asiatique » (*Vespa velutina nigrithorax*, « frelon à pattes jaunes ») est arrivé en France au début des années 2000 dans le département du Lot, à partir d'un vase en provenance de Shanghai, probablement à la suite de l'importation de quelques reines en période d'hibernation qui ont pu trouver un climat favorable et se réveiller à la bonne saison. En effet, le frelon asiatique s'est développé très vite : le Museum d'Histoire Naturelle en a suivi l'évolution. Fin 2011, le frelon avait gagné 50 départements français, et sa présence était également signalée en Espagne et au Portugal. Le front d'invasion gagne environ 100 km par an. Une reine peut voler jusqu'à 40 km de son point de départ. La lutte contre cet animal paraît difficile, et son éradication impossible.

C'est un animal peu agressif qui n'attaque pas spontanément l'homme, sauf s'il se sent menacé. C'est le cas par exemple si on s'approche trop près de son nid. C'est pourquoi, il est recommandé de s'en tenir éloigné de plus de 5 m. Ces nids, qui peuvent être très volumineux, ont un aspect caractéristique de papier mâché avec un orifice latéral. La position de l'orifice permet de le différencier du nid de notre

frelon *Vespa crabro* dont le large orifice est situé vers le bas. Soixante-seize pour cent (76%) des nids de frelons asiatiques se situent en hauteur à plus de 10 m, 21% à moins de 10 m et 3% à moins de 2 m.

La colonie de frelons meurt dans son intégralité en hiver (aux alentours du mois de décembre) sauf les reines qui entrent alors en hibernation. L'année suivante, de nouveaux nids sont créés par les reines qui se réveillent. Les anciens nids ne sont, a priori, jamais recolonisés. Une fois ce nid fabriqué, les reines pondent des œufs de frelons femelles ouvrières, dont elles s'occupent seules jusqu'à leur éclosion. Ce sont alors les ouvrières qui s'occupent du nid et de son accroissement, la reine n'ayant plus qu'un rôle de ponte pour augmenter la population d'ouvrières. Ce n'est que vers les mois d'octobre-novembre que la reine peut pondre des œufs sexués pour assurer la descendance.

Les frelons à pattes jaunes ne sortent pas la nuit. Il est donc moins dangereux d'approcher le nid le soir après le coucher du soleil (alors que *Vespa crabro* a une activité crépusculaire). Vis-à-vis des abeilles, les frelons s'attaquent préférentiellement à des ruches déjà malades. Les abeilles ont à faire face à bien d'autres agressions que celles des frelons asiatiques, et il semblerait que les ruches victimes des frelons seraient de toute façon mortes en raison de ces autres facteurs.

Le venin des frelons à pattes jaunes n'est pas plus toxique que celui des autres frelons, des guêpes ou des abeilles. Les décès rapportés après envenimations par ces frelons sont dus à un choc anaphylactique et non à des effets toxiques spécifiques. La prise en charge reste donc celle que l'on connaît déjà. Il y a environ 15 décès par an en France liés à des piqûres d'hyménoptères.

L'aiguillon des frelons à pattes jaunes est de la même taille que celui de *Vespa crabro*. Cet aiguillon n'est pas barbelé à l'opposé de l'aiguillon de l'abeille. Lorsqu'un hyménoptère attaque le grillage d'un masque d'apiculteur, il peut coincer son aiguillon dans les fils métalliques du masque et décharger ainsi son venin sans piquer. Le venin en cas de projection oculaire est extrêmement irritant. C'est pourquoi il est préférable de porter des lunettes de sécurité sous le masque lorsque l'on est apiculteur. Par ailleurs, le frelon en cas de stress intense peut « lâcher » des urines pour effrayer son agresseur ; ce liquide est également irritant pour les yeux (nous avons eu connaissance de 2 cas de patients qui avaient appelé le CAPTV de Bordeaux pour signaler une projection oculaire d'un « liquide » sans qu'il n'y ait eu de piqûre).

Magali LABADIE

## NOTES DE LECTURE

### • **Cancers du larynx d'origine professionnelle.**

Une équipe française a fait une utile revue de la littérature (associée à une série de méta-analyses) des facteurs de risque professionnel de cancers du larynx. Quatre vingt dix neuf (99) publications ont été analysées. Des méta-risques (méta-RR) significativement élevés ont été observés pour l'exposition professionnelle :

- à des hydrocarbures aromatiques polycycliques (8 études cas-témoin, 22 études de cohorte) : méta-RR 1,29 (IC 95% : 1,10-1,52) ;

- à des gaz d'échappement (7 études cas-témoin, 9 études de cohorte) : méta-RR 1,17 (IC 95% : 1,05-1,30) ;  
- à des poussières de textiles (8 études cas-témoin ; 6 études de cohorte) : méta-RR 1,41 (IC 95% : 1,09-1,83) ;  
- chez les salariés de l'industrie du caoutchouc (2 études cas-témoin ; 12 études de cohorte) : méta-RR 1,39 (IC 95% : 1,13-1,71).

En revanche, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancer du larynx associé aux expositions aux poussières de bois (18 études cas-témoin, 4 études de cohorte), au formaldéhyde (6 études cas-témoin, 5 études de cohorte) ou à la poussière de ciment (6 études cas-témoin, 6 études de cohorte). [Payet-Bailly S et al, *J Occup Environ Med* 2012;54:71-84].

• **Huile de cade.** Le British Medical Journal a récemment mis en place une rubrique présentant des cas cliniques dans laquelle plusieurs observations d'intoxication ont déjà été publiées.

Une des dernières en date est présentée par le Centre antipoison national marocain. Elle concerne un cas d'intoxication aiguë par l'huile de cade appliquée sur le visage, le cou et le pli des coudes d'un enfant de 30 jours, pour le traitement d'une dermatite atopique. Il s'agissait d'une automédication : l'huile de cade est traditionnellement utilisée dans cette indication au Maroc.

Quatre-vingt-dix minutes après l'application, l'enfant a convulsé. Il a été rapidement hospitalisé et on a alors observé un coma hypotonique et une dyspnée. Les examens complémentaires ont permis d'objectiver un œdème aigu pulmonaire (OAP), une acidose métabolique et une insuffisance rénale. Les données présentées ne permettent pas d'éliminer une méthémoglobinémie, une hémolyse ou une rhabdomyolyse. Un traitement symptomatique a permis une guérison complète en quelques jours. L'huile de cade est principalement constituée de terpènes et de phénols qui expliquent les effets observés. D'autres cas d'intoxication par l'huile de cade sont publiés avec des manifestations associant diversement convulsions, coma, OAP, acidose métabolique ou mixte, insuffisance rénale (comme dans le cas marocain) mais aussi, parfois méthémoglobinémie, hémolyse, cytolysse hépatique et/ou collapsus cardiovasculaire (Ahour S et al. *Br Med J Case Reports* 2011; doi:10.1136/bcr.07.2011.4427).

• **Plomb et audition.** Plusieurs études ont montré un excès de risque d'hypoacousie associé à l'exposition au plomb, en particulier chez l'enfant et certaines d'entre elles suggèrent que les effets ototoxiques du plomb seraient sans seuil. C'est ce que confirme une récente étude transversale conduite au sein de la cohorte NHANES 2005-2008 (Shargorodsky J et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:1183-9). La plombémie de 2535 individus, âgés de 12 à 19 ans a été mesurée et ils ont simultanément bénéficié d'un examen audiométrique. Les individus, dont la plombémie était au moins égale à 20 µg/L, avaient un risque significativement plus élevé que ceux chez lesquels elle était inférieure à 10 µg/L d'avoir un déficit auditif dans les fréquences aiguës (OR 2,22 ; IC 95% : 1,39-3,56).

• **Encens et cancer bronchopulmonaire.** Trop d'encens nuit. C'est ce que montre une étude cas-témoin conduite à Hong-Kong (Tse LA et al. *Environ Health Perspect* 2012;119:1641-6). Mille-deux-cent-huit (1208 cas) de cancer du poumon ont été

comparés à 1069 témoins. Tous les cas et tous les témoins étaient des hommes et ils étaient appariés sur leur lieu de résidence et leur âge ; ni les cas, ni les témoins n'avaient jamais eu d'autre cancer. Tous ont été interrogés sur leur mode de vie et leur travail. Les individus qui avaient utilisé de l'encens au moins 60 jours-années (produit du nombre de jour d'utilisation par le nombre d'années d'exposition) avaient un excès de risque de cancer bronchopulmonaire (OR 1,38 ; IC 95% : 1,10-1,75), l'OR étant de 1,10 (IC 95% : 0,68-1,76) chez les non fumeurs et de 5,00 (IC 95% : 3,34-7,51) chez les fumeurs (chez les fumeurs non exposés à l'encens, il n'était que de 3,42 [IC 95% : 2,31-5,06]).

• **Pathologie du ramoneur.** C'est chez les ramoneurs que Percival Pott a identifié, à la fin du 18<sup>e</sup> siècle, le premier type de cancer professionnel : le cancer du scrotum imputable aux contacts prolongés et répétés avec la suie. Aujourd'hui, les ramoneurs se lavent plus souvent et changent plus fréquemment de vêtements de travail, mais ils restent exposés aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (voire à l'arsenic, au chrome et au nickel) de la suie et, au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, ils ont également été exposés à l'amiante. Ils sont aussi utilisateurs de préparations solvantées.

Au cours des dernières décennies, plusieurs études épidémiologiques ont montré des excès de risque de cancers de diverses localisations, de maladies cardiaques ischémiques et d'asthme, chez les ramoneurs. La plus importante de ces études concerne une cohorte suédoise de plus de 5000 ramoneurs. Sa dernière mise à jour vient d'être publiée (*Jansson C et al. Occup Environ Med 2012; 69:41-7*).

Elle montre une augmentation des mortalités par cancer, tous sites confondus (SMR [ratio de mortalité standardisé] 139 ; IC 95% : 127-152), cancer intestinal (SMR 172 ; IC 95% : 126-230), cancer hépatique (SMR 222 ; IC 95% : 139-337), cancer bronchopulmonaire (SMR 194 ; IC 95% 162-232), mais aussi par maladie psychiatrique (SMR 191 ; IC 95% : 145-246), maladie alcoolique (SMR 227 ; IC 95% : 161-310), maladie cardiaque ischémique (SMR 120 ; IC 95% : 110-132), maladies respiratoires non cancéreuses (SMR 153 ; IC 95% : 126-183) et par suicide (SMR 135 ; IC 95% : 109-167).

Cependant, aucun de ces risques n'augmentait avec la durée de l'exposition, ce qui peut faire douter de la responsabilité directe du travail.

• **Ethers de glycol et grossesse.** La cohorte PELAGIE a inclus 3421 femmes enceintes résidant en Bretagne pendant leur grossesse. La date d'inclusion dans la cohorte était comprise, pour toutes les participantes, entre 2000 et 2005. Dans une publication récente (*Garlantézec R et al. Occup Environ Med 2012;69:62-70*), l'équipe rennaise qui a assuré le suivi de cette cohorte rapporte les résultats de la mesure des expositions aux éthers de glycol et aux hydrocarbures aliphatiques chlorés :

- l'acide méthoxyacétique (MAA) métabolite de plusieurs éthers méthylés de l'éthylène glycol (qui sont parmi les plus toxiques) a été détecté dans les urines de 28,8% des femmes ;  
- l'acide méthoxyéthoxyacétique (MEAA), métabolite des éthers mono et diméthyliques du diéthylène glycol (de toxicité également élevée) chez 70,5% ;

- l'acide éthoxyacétique (EAA), métabolite des éthers éthyliques de l'éthylène, du diéthylène et du triéthylène glycol, chez 5,3% ;

- l'acide éthoxyéthoxyacétique (EEAA), métabolite des éthers éthyliques du diéthylène glycol, chez 17,1% ;

- l'acide butoxyacétique, métabolite de l'éther butylique de l'éthylène et du diéthylène glycol chez 96,4% ;

- l'acide n-propoxyacétique (PAA) métabolite des éthers propyliques de l'éthylène glycol, chez 14,4% ;

- l'acide phénoxyacétique (PhAA), métabolite du phénoxyéthanol, chez 92,9% ;

- l'acide méthoxypropionique, métabolite de l'isomère  $\alpha$  du méthoxypropanol chez 6,9% ;

- l'acide trichloracétique métabolite du trichloréthylène et du perchloréthylène chez 6,4% ;

- le trichloréthanol, métabolite du trichloréthylène chez 5,5%.

Des associations avec l'exposition à divers solvants ont été recherchées et les seules qui soient statistiquement significatives sont :

- avec l'exposition habituelle à des produits de nettoyage pour l'EAA, l'EEAA, l'EAA le trichloréthanol et l'acide trichloracétique ;

- avec l'emploi de cosmétiques pour le PhAA.

En outre, l'excrétion urinaire d'EAA et d'EEAA était significativement plus fréquente chez les salariées des entreprises de nettoyage. Chez les coiffeuses et les esthéticiennes, ces deux métabolites étaient également plus souvent détectables ; les concentrations urinaires de BAA et de PhAA étaient significativement plus élevées chez ces professionnelles. Chez les infirmières également, les concentrations urinaires de PhAA et de BAA étaient significativement plus élevées que dans le reste de la population.

Les associations observées ne sont pas inattendues. On est impressionné de la très grande fréquence de la détection de certains métabolites ; en particulier de celles du BAA et du PhAA. De fait, les éthers monobutyliques de l'éthylène glycol et du diéthylène glycol étaient présents dans de très nombreuses préparations solvantées d'usage domestique ou professionnel au début des années 2000 (c'est un peu moins vrai aujourd'hui) et le phénoxyéthanol était (et est toujours) utilisé comme conservateur dans de très nombreuses préparations (en particulier, dans des cosmétiques). Les détections assez fréquente et fréquente du MAA et du MEAA sont plus surprenantes et un peu inquiétantes, en raison de la toxicité des précurseurs de ces substances.

• **Plombémie et enfants migrants.** Plusieurs études ont montré un excès de risque d'élévation de la plombémie chez les enfants migrant d'un pays en voie de développement vers un pays développé (pour une adoption ou pour s'y réfugier). Chez ces enfants, il est recommandé de contrôler la plombémie de ceux âgés de 6 mois à 6 ans, dès leur arrivée. Les Centres for Disease Control and Prevention (CDC) américains ont récemment publié les résultats de l'étude de la plombémie de 642 enfants originaires de Burma, via la Thaïlande, et âgés de 6 mois à 14 ans (*Mitchell T et al. Pediatrics 2012;129:e392-414*).

Trente-trois (5,1%) avaient une plombémie au moins égale à 100  $\mu\text{g/L}$ . La prévalence de l'élévation de la plombémie au-dessus de ce seuil était de 14,5% chez les enfants de moins de 2 ans. Les facteurs de risque



d'une élévation de la plombémie au-dessus du seuil étaient l'existence d'une anémie (hémoglobine <100 g/L), l'exposition à des batteries d'accumulateurs et la prise de médicaments traditionnels.

• **Cadmium et déminéralisation osseuse.** L'intoxication par le cadmium induit une déminéralisation osseuse. On considère généralement qu'elle est la conséquence de l'atteinte tubulaire rénale produite par le métal, en raison de la fuite phosphocalcique qui en résulte.

Cependant, une étude récente a montré un excès de risque d'ostéoporose associé à l'élévation de la cadmiurie, chez des hommes adultes (âge moyen 45 ans), indépendamment de l'altération de la fonction rénale (*Naut TS et al. J Bone Mineral Res 2010;25:1141-5*).

Dans une étude transversale conduite au Pakistan chez 155 enfants âgés de 8 à 12 ans, la cadmiurie moyenne était de 0,5 (0,16-1,63) µg/g créatinine. Indépendamment du sexe, de l'âge, de la taille, du poids et du statut socio-économique de ces derniers, un doublement de la cadmiurie (Cd) s'accompagnait d'une augmentation de, respectivement, 72% et 21% des excrétions urinaires du calcium (Ca) et de la déoxyypyridinoline (marqueurs de la déminéralisation osseuse).

L'augmentation de l'excrétion urinaire de la déoxyypyridinoline (DPD) persistait après ajustement sur la calciurie. Les relations Cd/DPD et Cd/Ca urinaires étaient linéaires et apparemment sans seuil (*Sughis M et al. Environ Health 2011;10:104*).

• **Viperfav® et autres traitement de l'envenimation vipérine.** L'équipe du centre antipoison d'Angers a récemment publié son étude de l'efficacité de Viperfav® pour le traitement des envenimations par les vipères de France, présentée au congrès de la STC de Toulouse (2009).

La revue de 268 cas d'envenimation de grade II ou III (gravité modérée ou sévère) pris en charge entre 1999 et 2009 a montré :

- l'efficacité supérieure de l'administration de Viperfav® quand elle était faite avant la 10<sup>ème</sup> heure suivant l'envenimation ;
- l'absence d'intérêt thérapeutique de l'administration de plusieurs doses de sérum (vs une dose unique) ;
- l'inutilité de l'administration de corticoïdes et de celle d'antibiotiques ;
- une augmentation des complications locales et de la durée de l'hospitalisation associée à l'héparinothérapie (*Boels D et al. Clin Toxicol 2012; 50:189-196*).

• **Plomb, cadmium et troubles de l'équilibre.** Dans le cadre de NHANES (la grande étude nord-américaine de biosurveillance en population générale), des associations éventuelles entre le risque de troubles de l'équilibre et d'altérations des fonctions vestibulaires d'une part et les concentrations sanguines de cadmium et de plomb, d'autre part, ont été recherchées, dans une cohorte de 5574 adultes âgés d'au moins 40 ans, prélevés entre 1999 et 2004 (*Min KB et al. Environ Health Perspect 2012;120:413-7*).

Les troubles de l'équilibre étaient plus fréquents (OR 1,42 ; IC 95% 1,07-1,89) chez les individus dont la plombémie était dans le quintile le plus élevé de la distribution (33-480 µg/L) comparés à ceux dont la plombémie était dans le quintile le moins élevé

(<12 µg/L). Pour la cadmiémie, l'OR était de 1,27 (IC 95% : 1,01-160) entre le quintile le plus élevé (0,9-7,4 µg/L) et le quintile le moins élevé (<0,2 µg/L).

Les odds ratio indiqués ci-dessus sont ceux calculés après ajustement sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le niveau d'étude, les antécédents de diabète, d'accident vasculaire cérébral, la consommation d'alcool, le tabagisme, les apports de calcium et de fer.

• **Tramadol, convulsion et trouble de la conduction.** Une équipe iranienne a récemment publié une étude rétrospective des anomalies électrocardiographiques dans une série de 479 cas d'intoxication mono médicamenteuse par le tramadol observés dans un service de réanimation toxicologique à Téhéran (*Emamhadi M et al. Am J Emerg Med 2012; 3 Feb, available online*).

Une tachycardie (> 100/min) a été observée dans 30,6% des cas, un élargissement du QRS (> 120 msec) dans 7,5%, un bloc de branche droit dans 4,6%, un QT long (> 440 msec) dans 24,6%... Deux cent soixante cinq de ces patients (55,3%) ont convulsé, avant l'arrivée en milieu hospitalier dans 245 cas (51,8%). Chez les 14 qui ont convulsé en milieu hospitalier et après un 1<sup>er</sup> ECG, il n'a pas été observé d'association significative avec des anomalies électrocardiographiques quelles qu'elles soient.

• **Paraphénylènediamine.** L'ingestion de paraphénylènediamine (utilisée comme colorant capillaire, sous forme solide ou liquide) est un mode de suicide fréquent dans le Maghreb, le Moyen-Orient et le subcontinent indien. Une équipe indienne en a récemment rapporté une série de 1020 cas (*Jain PK et al. JAPI 2011;59:415-9*), résultant d'une ingestion volontaire pour 98% d'entre eux. Les intoxiqués étaient majoritairement des femmes (72%).

Les effets observés étaient principalement un œdème facio-tronculaire (745 cas ; 73%), des myalgies et des œdèmes des membres (480 cas ; 47%), des signes ECG de myocardite (238 cas ; 23,3%). Des urines porto indiquant une probable myoglobulinurie sont rapportées dans 549 cas (53,8%), une oligurie dans 130 cas (12,7%) et une anémie dans 46 (4,5%). Deux-cent-quarante-quatre intoxiqués sont décédés (244 ; 23,9%).

• **Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR,** l'institution coordinatrice du système allemand de toxicovigilance). Le 17<sup>ème</sup> rapport du BfR (2010) vient de paraître. Il mérite qu'on s'y intéresse, indépendamment de la pertinence de son contenu (qui est généralement excellente) parce que sa lecture provoque souvent des saisines du réseau français de toxicovigilance par nos autorités administratives nationales.

Les problèmes toxicologiques mis en exergue dans cette dernière édition du bulletin du BfR sont :

- le risque d'intoxication accidentelle grave par ingestion d'un décapant à base d'acide nitrique (25%) importé de Turquie (Por Cöz), ne respectant pas les règles d'étiquetage de l'Union européenne et distribué sans bouchon de sécurité ; une étude rétrospective des centres antipoison allemands a identifié 134 cas d'exposition à ce type de décapant entre 1999 et 2010 (ingestion dans 59% des cas). *In fine*, la distribution du Por Cöz en Allemagne a été interdite et une directive de l'Union européenne a suspendu sa distribution dans les états de l'Union pour un an ;
- la distribution de préparations prétendument végé-

tales vendues comme équivalents du cannabis, sous diverses dénominations (dont la principale est Spice) et contenant des cannabinoïdes de synthèse ; les manifestations observées chez les personnes faisant l'objet d'une notification étaient semblables à celles observées avec le cannabis : sécheresse de la bouche, mydriase, somnolence, tachycardie, nausées et vomissements ; quelques cas de troubles électrolytiques (non précisés) et de convulsions ont également été rapportés ;

- les intoxications par des amanites ; à l'automne 2010, en Allemagne (comme en France), les intoxications par des champignons ont été nombreuses parce que la pousse de champignons était abondante ; le BfR rappelle la gravité potentielle des intoxications par des champignons contenant des amanitines et les principes de la prise en charge médicale des intoxiqués ;

- la survenue de troubles respiratoires sévères après l'utilisation d'aérosols imperméabilisants dont 195 cas ont été rapportés au BfR ; plusieurs épisodes épidémiques semblables ont été décrits dans divers pays au cours des dernières décennies (et certains, en France) ;

- la gravité des brûlures chimiques du tube digestif consécutives à l'ingestion de déboucheurs de canalisations à base de soude ; le BfR recommande d'envisager la mise sur le marché d'emballages unitaires sécurisés et d'éviter la distribution de préparations liquides ;

- le risque d'intoxication par les gaz libérés par les engrais animaux (hydrogène sulfuré, méthane, ammoniac et dioxyde de carbone) et la nécessité d'informer de ce risque les professionnels concernés, en leur donnant des recommandations sur les mesures à prendre pour s'en protéger ;

- les risques liés à l'emploi par les dentistes de gels d'acide phosphorique pour la préparation des dents avant l'application de résines composites. Ces gels contiennent 30 à 50% d'acide phosphorique et ils sont généralement appliqués à la seringue. Des projections sont possibles, lors de la mise en œuvre et le BfR a eu connaissance de 126 cas de projection oculaire chez des dentistes ou des assistantes dentaires. Un conditionnement prêt à l'emploi, une information des personnels concernés sur les risques et le port de protections adaptées (gants et lunettes de protection) sont propres à prévenir ces accidents ;

- les envenimations par des vipères d'Europe (en particulier, par *V. berus*) qui semblent bien moins fréquentes en Allemagne qu'en France ; deux cas sont décrits dans le rapport 2010 du BfR qui indique qu'il a eu connaissance d'un total de 10 cas depuis sa création et que seulement 64 cas ont nécessité une hospitalisation en Allemagne entre 1972 et 1995. En conséquence, les recommandations faites par le BfR pour la prise en charge médicale sont discutables (en particulier, celle qui conseille de réserver la sérothérapie spécifique aux cas avec des signes locaux et systémiques graves).

#### • *Trogia venenata*, nouveau champignon toxique.

Au cours des 30 dernières années 250 à 400 (selon les sources) cas de mort subite ont été recensés chez des villageois de la province de Yunnan, en Chine. Les victimes étaient des individus en bonne santé et la plupart des cas sont survenus entre juin et août dans des villages situés entre 1800 et 2400 m d'altitude.

Des études épidémiologiques conduites entre 2005 et 2010 auraient permis d'incriminer une espèce de champignon, jusqu'alors inconnue et à présent dénommée *Trogia venenata*. Une équipe chinoise a essayé d'identifier les toxines de ce champignon et a isolé trois acides aminés : les acides 2-R-amino-4S-hydroxy-S-hexynoïque (1), 2-R-amino-5-hexynoïque (2) et  $\gamma$ -guanidinobutyrique (3).

L'administration des composés 1 et 2 à des souris a discrètement augmenté la concentration sérique des CPK, mais ce discret effet biologique n'est pas susceptible d'expliquer les morts subites. En revanche, l'administration d'un extrait de *T. venenata* a provoqué une hypoglycémie profonde chez les animaux traités. L'effet hypoglycémiant éventuel des toxines identifiées n'a pas été testé (*Zhou ZY et al. Angew Chem 2012;124:2418-20*).

• **Patients hospitalisés pour tentative de suicide.** Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été utilisé pour l'analyse des hospitalisations pour tentative de suicide (TS) en France. Entre 2004 et 2007, 279 843 personnes ont été hospitalisées pour TS, ce qui correspondait à 359 619 séjours. Autrement dit, 84,1% des patients ont été hospitalisés une seule fois pour TS pendant la période considérée et 15,9%, plusieurs fois. Soixante-cinq pour cent (65%) des séjours hospitaliers pour TS ont concerné des femmes et l'absorption volontaire de médicaments était le mode opératoire le plus fréquent (79% des cas). On observe 2 pics d'hospitalisation pour TS chez les femmes ; le premier entre 15 et 19 ans (40 à 50 pour 10 000 habitants) et le second entre 40 et 50 ans (25 à 35 pour 10 000 habitants). Chez les hommes, un seul pic (autour de 20 pour 10 000 habitants) entre 35 et 39 ans. Les taux moyens d'hospitalisation chez les femmes et les hommes, pendant la période considérée, ont été respectivement de 21,2 et 12,4 pour 10 000.

Géographiquement, chez les hommes et les femmes, les hospitalisations pour TS ont été moins fréquentes dans la moitié sud de la France (à l'exception de l'Aquitaine et du Poitou-Charentes) que dans le nord (à l'exception des Pays de la Loire, de l'Île-de-France et de l'Alsace). Les deux tiers des personnes hospitalisées à plusieurs reprises pour TS étaient des femmes et le nombre moyen d'hospitalisations multiples a été de 2,7 ; le délai médian entre 2 séjours était de 141 jours chez les femmes, 114 jours chez les hommes. Les taux moyens de réhospitalisation étaient de 14% à 12 mois, 18% à 24 mois, 21,3% à 36 mois et 23,5% à 2 ans. Le risque d'hospitalisation répétée pour TS était significativement plus élevé en cas de maladie psychiatrique diagnostiquée à la première hospitalisation (OR 2,66 ; IC 95% : 2,60-2,72) (*Chan-Chee C et al. BEH 2011; 47-48:492-6*).

• **Cyprotérone et méningiome.** Une étude de cohorte espagnole a comparé les incidences du méningiome chez 2474 personnes recevant de fortes doses d'acétate de cyprotérone (6663 personnes-années), 22 238 individus traités par de faibles doses (67 272 personnes-années) et 2 112 479 témoins (6 807 220 personnes-années). Elles étaient respectivement de 60 pour 100 000, 0 pour 100 000 et 6,6 pour 100 000. L'excès de risque pour les personnes recevant de fortes doses d'acétate de cyprotérone était statistiquement significatif (RR 11,4 ; IC 95% : 4,3-30,8), après ajustement sur l'âge et le sexe (*Gil M et al. Br J Clin Pharmacol 2011;72:965-8*).



• **Bisphénol A et féminisation.** Une étude chinoise a recherché des signes de féminisation chez des garçons dont au moins l'un des parents avait été professionnellement exposé au bisphénol A (BPA) pendant la vie intra-utérine de l'enfant. Le paramètre utilisé était la distance anogénitale. Elle a été mesurée chez tous les enfants par un même clinicien, qui ignorait le statut (exposé/non exposé) de l'enfant. La mesure a été faite chez 18 garçons exposés du fait du travail de leurs mères, 38 exposés du fait de leur père et 97 témoins.

Après ajustement sur l'âge et le poids des enfants, la distance anogénitale était plus courte chez les enfants exposés du fait de leur père (- 2,87 mm) ou de leur mère (- 8,11 mm) et cette différence n'était statistiquement significative que chez les enfants exposés du fait de leur mère (p=0,003) (*Miao M et al. Birth Defects Res 2011; 91:867-72*).

• **Cocaïne et Intralipide®.** Une équipe britannique a traité avec succès une intoxication aiguë par la cocaïne, compliquée de convulsions et de troubles de l'excitabilité cardiaque, par la perfusion d'une émulsion lipidique : la normalisation du rythme cardiaque est survenue dans les 15 minutes suivant l'administration du bolus d'Intralipide®, les troubles hémodynamiques ont disparu en moins de 30 minutes et la guérison complète a été obtenue au cours des heures suivantes. Il semble que ce cas de traitement rapidement efficace d'une intoxication aiguë sévère à la cocaïne par la perfusion d'une émulsion lipidique soit le premier publié, mais les caractéristiques physicochimiques de la cocaïne (en particulier sa lipophilie) rendaient probables l'efficacité, vérifiée par cette observation (*Jakkala-Saibaba R et al. Anaesthesia 2011;66:1168-70*).

• **Médicaments et troubles de la mémoire.** Le centre de pharmacovigilance de Poitiers a utilisé la base nationale des cas des centres français de pharmacovigilance pour identifier les médicaments associés à un excès de risque de troubles de la mémoire, entre 2000 et 2009. Le nombre de cas identifiés pendant la période de l'étude est de 519 (pour 188 244 effets indésirables). La plupart des médicaments pour lesquels il existe un excès de risque de troubles de la mémoire appartiennent à des classes pour lesquelles ce type d'effet est attendu (tranquillisants, hypnotiques, antidépresseurs, antipsychotiques, anticonvulsivants, opiacés), mais quelques molécules sont moins attendues (pour lesquelles un biais de notoriété n'a donc pas joué) ; par exemple la ciclosporine (OR 2,7 ; IC 95% : 1,0-7,2), l'isotrétinoïne (OR 2,7 ; IC 95% : 1,0-7,1), la méfloquine (OR 6,0 ; IC 95% : 2,2-16,2) (*Chavant F et al. Br J Clin Pharmacol 2011;72:898-904*).

• **Plomb et atopie.** Une étude polonaise (*Jedrychowski W et al. Environ Res 2011;11:119-24*) a recherché une association entre l'exposition prénatale au plomb et le risque d'atopie. L'exposition au plomb était évaluée par la plombémie mesurée à la naissance chez la mère et sur le sang du cordon. Le statut atopique était déterminé par des prick-tests à 4 pneumallergènes courants (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, squames de chat et squames de chien) à l'âge de 5 ans.

L'enquête a été conduite sur 323 paires mère-enfant recrutées au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse ; les mères étant âgées de 18 à 35 ans, exemptes de

maladies chroniques et non fumeuses.

Seulement 224 paires mère-enfant ont participé à l'ensemble de l'étude. Le risque d'atopie à 5 ans était significativement associé à la plombémie mesurée sur le sang du cordon après ajustement sur le sexe, l'âge de la mère, la parité, le niveau d'éducation de la mère, l'existence d'antécédent d'atopie de la mère, l'exposition au tabac prénatale (déterminée par la cotininémie sur le sang du cordon) et post-natale (existence d'au moins un fumeur au domicile), l'allaitement au sein pendant au moins 3 mois et la charge allergénique (aux 4 allergènes testés par prick) des poussières de la chambre de l'enfant à l'âge 3 ans : RR 2,28 ; IC 95% : 1,12-4,62.

En revanche, après ajustement, il n'y avait pas d'association significative du risque d'atopie avec la plombémie de la mère à la naissance (ce qui est un peu surprenant car elle est, en principe, très peu différente de celle mesurée sur le sang du cordon), et pas non plus avec la plombémie de l'enfant à l'âge de 5 ans. Dans cette étude, la plombémie moyenne des mères était de 16 µg/L à la naissance et celle mesurée sur le sang du cordon était de 11,6 µg/L.

• **Décès par suicide en France.** En 2006, un total de 10 423 décès par suicide a été enregistré en France. A partir d'un échantillon aléatoire de 500 décès concernant des causes pouvant « masquer » un suicide (décès de cause inconnue et morts violentes dont l'intention n'est pas déterminée), une enquête rétrospective auprès des médecins certificateurs a permis de conclure à une sous-estimation de 9,4% du nombre réel de décès par suicide. Après correction, le nombre de décès par suicide passait de 7593 à 8250 chez les hommes (+ 8,7%) et de 2830 à 3154 chez les femmes (+ 11,5%). Après correction, les taux standardisés de mort par suicide sont inférieurs à la moyenne nationale dans les régions du sud de la France (à l'exception de l'Auvergne et du Poitou-Charentes) et supérieurs à la moyenne nationale dans celles du nord (à l'exception de l'Alsace et de l'Île-de-France) (*Aouba A et al. BEH 2011;47-48:497-500*).

Robert GARNIER

---

## AGENDA

---

• **EAPCCT, 32<sup>e</sup> congrès, Londres, 29 mai-1 juin 2012**

*Thèmes :*

- exposure biomarkers for the assessment of toxic risks
- pulmonary toxicants
- drugs and doping agents: medico-legal issues for toxicologists
- mechanisms of toxicity: relevance to features and management of poisoning
- CBRN disasters; poison centre developments for the future
- envenomation

Contact : <http://www.eapcct.org/index.php?page=congress1>

• **Urgences 2012, 6<sup>e</sup> congrès de la SFMU, Paris, 30 mai-1<sup>er</sup> juin 2012**

*Thèmes toxicologiques :*

- toxicologie clinique pratique
- de la sémiologie au diagnostic toxicologique :
  - troubles métaboliques toxiques
  - ECG et orientation vers une origine toxique
  - quand penser à une intoxication chez l'enfant ?

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

• **Rencontres scientifiques de l'ANSES, Maisons-Alfort, 30 mai 2012**

Thème : des indicateurs d'expositions aux biomarqueurs : des outils pour l'évaluation et la surveillance des risques sanitaires

Contact : <http://www.ansespro.fr/rencontres-scientifiques/>

• **Colloque de l'Association pour la recherche en Toxicologie (ARET), Paris, 7-8 juin 2012**

Thèmes :

- neurotoxicologie comportementale et toxicologie sensorielle
- xénobiotiques et toxicologie neurocomportementale
- toxicologie sensorielle : effets neurologiques et périphériques

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

• **EUROTOX, Stockholm, 17-20 juin 2012**

Contact : <http://www.eurotox2012.org/>

• **STP, 31<sup>st</sup> Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology, Boston, 24-28 Juin, 2012**

Contact : <http://www.toxpath.org/AM2012/index.asp>

• **SOFT, Annual Meeting of the Society of Forensic Toxicologists, Boston, 1-6 Juillet 2012**

Contact : [http://www.soft-tox.org/?pn=meeting\\_information&sp=Future\\_Meetings](http://www.soft-tox.org/?pn=meeting_information&sp=Future_Meetings)

• **SFTA, Chambéry, 19-21 septembre 2012**

Thèmes :

- toxicologie clinico-biologique
- risque chimique - santé au travail
- toxicologie médico-judiciaire
- substances naturelles – ethnopharmacologie
- nouvelles approches analytiques
- interprétation - épidémiologie

Contact : [http://sfta.org/presentation/main/main\\_accueil.php](http://sfta.org/presentation/main/main_accueil.php)

• **SFT, 38<sup>e</sup> congrès de la Société Française de Toxicologie, Toulouse, 29-30 novembre 2012**

Thèmes : relations entre recherche, évaluation du risque et réglementation

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

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI

**STC, 50<sup>e</sup> congrès, 29-30 novembre 2012, Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM), 292, rue Saint-Martin, 75003 Paris**

Thèmes :

- surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques
- surveillance biologique des expositions à des agents chimiques en population générale
- l'analyse toxicologique pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance des intoxications

Contact : [stc.paris2012@lrb.aphp.fr](mailto:stc.paris2012@lrb.aphp.fr)


Toutes les présentations seront affichées. Certaines d'entre elles seront sélectionnées par le Comité scientifique pour une présentation orale brève (3 minutes de présentation et 2 minutes de discussion).

Les communications affichées retenues pour une présentation orale concourent pour le prix Paul Mahieu (meilleure communication de l'année) ou le prix Chantal Bismuth (meilleure communication présentée par un auteur de moins de 40 ans).

Le montant du prix Paul Mahieu et du prix Chantal Bismuth est de 500 euros. Le prix Chantal Bismuth comprend en outre une année de cotisation à la STC et une inscription gratuite au congrès 2013 de la STC (hors prestations sociales), sous réserve d'une proposition de communication acceptée.

Infos pratiques :

Adresse du congrès : Conservatoire des Arts et Métiers (CNAM)  
Amphithéâtre Paul Painlevé  
292, rue Saint-Martin, 75003 Paris  
Métro Réaumur Sébastopol ou Arts et Métiers

50<sup>ème</sup> CONGRÈS  
DE LA SOCIÉTÉ DE TOXICOLOGIE CLINIQUE 

**Les 29 et 30 novembre 2012**

Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM)  
292, rue Saint-Martin, 75003 Paris

PRÉ-PROGRAMME



Avec la collaboration de la



Société Française de Médecine du Travail (SFMT)  
Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)  
Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)  
Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)