

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°40 - AOUT 2012

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 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

JC. ALVAREZ, A. DELAHAYE,

N. FOUILHÉ SAM-LAÏ,

F. FLESCHE, R. GARNIER,

L. DE HARO, P. KINTZ,

P. NISSE, C. TOURNOUD,

Sommaire

Toxicologie

en milieu carcéral..... 1

Bonaparte et arsenic..... 3

Congrès..... 5

Empoisonnement

phallinien..... 8

Notes de lecture 9

Agenda..... 13

Bloc Notes

La sortie du prochain numéro d'Infotox (n°41) est prévue pour décembre 2012.

RÔLE DU TOXICOLOGUE EN MILIEU CARCÉRAL

Certes le titre peut paraître étonnant : habituellement les toxicologues cliniciens, trop rares en France, exercent leurs compétences préférentiellement dans les services d'urgence, de réanimation, les Samu, les centres antipoison, les services de médecine du travail... mais pas en milieu carcéral, mis à part les addictologues. Or le risque toxique est plus important en prison que dans la population générale, et l'on ne s'en rend compte que lorsqu'un détenu est amené aux urgences ou en réanimation pour un problème toxique.

Avant de parler du rôle du toxicologue en milieu carcéral, il est nécessaire de préciser le contexte de cette exposition particulière à bien des toxiques.

La vie en détention et le système de soins en milieu carcéral

Grossièrement, le système carcéral est divisé en quatre types principaux d'établissements pénitentiaires :

- Les maisons d'arrêt (MA) : premier contact avec le milieu carcéral, ces établissements reçoivent toutes les personnes mises sous mandat de dépôt (c'est-à-dire envoyées en détention par un juge, ce qui est différent de la garde à vue qui est uniquement policière). Les détenus incarcérés sont d'abord dits « prévenus » lorsqu'un jugement définitif n'est pas encore prononcé, puis « condamnés » ensuite. Les MA accueillent tous les détenus « prévenus » et les condamnés à une peine de deux ans et moins. Il y a globalement au moins une MA par département.

C'est ici que la surpopulation est la plus manifeste (car comme pour les services

d'urgence des hôpitaux, on ne peut pas refuser une personne mise sous mandat de dépôt au prétexte que l'on a plus de place), avec fréquemment trois (voire quatre) détenus par cellule prévue initialement pour deux. Les seules « promenades » sont de une heure deux fois par jour, et des activités sportives et culturelles sont proposées (salle de sport, bibliothèque...);

- Les centres de détention (CD) : ils reçoivent les détenus condamnés de deux à 10 ans de prison, et sont surtout orientés vers la réinsertion sociale de leurs pensionnaires (apprentissage d'un métier par exemple : horticulture, sellerie...). Il n'y a jamais de surpopulation carcérale ici car chaque détenu a sa propre cellule, et il lui est possible de se déplacer dans des zones dédiées de la prison toute la journée (selon le règlement intérieur de chaque CD) ;

- Les maisons centrales (MC) : ils reçoivent les détenus condamnés à plus de 10 ans de prison. Là non plus : pas de surpopulation carcérale, mais les heures de promenade, et donc de rencontres avec d'autres détenus, sont très strictement réglementées ;

- Les centres pénitentiaires (CP) : ce sont des établissements « mixtes », qui possèdent plusieurs types de structures mentionnées ci-dessus (MA et CD le plus souvent, exemple le CP de Poitiers-Vivonnes ou celui de Mont-de-Marsan).

Les femmes (4% de la population pénale) et les mineurs (1% de la population pénale) sont dans des secteurs spécifiques de la détention.

La prise en charge sanitaire des personnes détenues relève de la responsabilité des hôpitaux depuis la loi n°94-34 du 18 janvier 1994 (il existait auparavant une médecine

Prochain congrès de la Société de Toxicologie Clinique
Le 50^e congrès aura lieu à Paris, les 29 & 30 novembre 2012
[\(date limite de soumission des résumés le 15 septembre 2012\)](#)

pénitentiaire sous la responsabilité de l'administration pénitentiaire). Depuis cette date, on a assisté à la création d'Unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA) dans chaque prison (qui fonctionnent uniquement la journée, avec des médecins généralistes voire spécialistes, des infirmières, des dentistes et des kinésithérapeutes), de chambres « sécurisées » dans les services d'urgence et d'Unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) dans les hôpitaux (sept en France actuellement : Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris et Toulouse). Les détenus sont ainsi soignés et suivis dans les UCSA, et sont hospitalisés en urgence dans les hôpitaux les plus proches de la prison, ou dans les UHSI (dès qu'une durée d'hospitalisation dépassant 48 heures est prévisible).

Les problèmes psychiatriques étant fréquents en prison, des psychiatres exercent dans toutes les prisons. De plus, depuis 1986, il existe des services médico-psychologiques (SMPR) dont l'activité est centrée sur les pathologies psychiatriques et maintenant l'addictologie.

La vie en détention est très difficile : en dehors de la promiscuité, surtout dans les MA, les personnes détenues sont très souvent dans la méfiance, la peur de l'agression (physique voire sexuelle) ou du vol. Il se constitue donc rapidement des groupes, souvent sur la base d'un certain communautarisme, et donc de véritables clans dirigés par des chefs et leurs adjoints... comme ce qu'ils ont vécu, pour certains, à l'extérieur.

Cette réalité entraîne l'apparition de véritables réseaux et de trafics de substances illicites (principalement le cannabis, qui a l'avantage d'apaiser les tensions), mais aussi de médicaments (buprénorphine bien sûr, mais aussi tout simplement des psychotropes – benzodiazépines surtout – et des antalgiques comme le paracétamol ou les AINS). Tout ceci, malgré la surveillance attentive de l'administration pénitentiaire.

Quel est le « risque toxique » en prison ?

Comme dans la population générale, les détenus ont des maladies et prennent des traitements. La différence est qu'ici les traitements peuvent facilement s'échanger, se revendre, se voler au profit d'autres détenus qui n'en ont pas objectivement besoin. Et l'on assiste quelquefois, dans les UCSA, à des surdosages en psychotropes, à des syndromes de manque (buprénorphine surtout, méthadone plus rarement, benzodiazépines), ou des effets secondaires avec des médicaments qui ne sont pas prescrits (syndrome sérotoninergique par exemple)... De véritables tentatives de suicides médicamenteuses (ou par produits ménagers) existent également.

La principale substance toxique non médicamenteuse présente dans les prisons est le tabac (60 à 80% des détenus selon les pays) ! Il est ainsi très fréquent que les détenus débutent un tabagisme en prison ou augmentent leur consommation habituelle. Cela pose toujours un problème lors de l'hospitalisation d'un détenu car il est interdit de fumer dans les hôpitaux depuis 2007, et ils n'ont pas la possibilité d'aller fumer à l'extérieur. Il est donc important de prévenir cette situation avec des substituts nicotiques, car le

manque de tabac est la principale cause de refus de soins de la part d'un détenu.

En ce qui concerne les drogues illicites, le cannabis arrive en tête de liste dans tous les pays d'Europe (OEDT, [1]), suivi par les opiacés (héroïne avec notamment une activité d'injections intraveineuses et de partage de seringues), la cocaïne et très peu de drogues de synthèse (sauf en République Tchèque avec la pervitine). Les nouvelles drogues de synthèse (cannabinoïdes de synthèse par exemple) ne sont pas encore « entrées » en prison en France. On trouve en détention deux types de consommation : une consommation occasionnelle en fonction des possibilités et des moyens financiers (la drogue coûte nettement plus cher en prison qu'à l'extérieur), et une véritable consommation de type addictif, avec nécessité de participation à un trafic afin d'obtenir une dose journalière, sauf moyens financiers importants. Le prix de la drogue en prison est à l'origine de deux phénomènes qui doivent être connus du toxicologue :

- changements d'addiction : le cocaïnoman habituel, en liberté, va plutôt se concentrer sur le cannabis en détention, du fait du prix de la cocaïne et de la difficulté d'approvisionnement ;
- l'héroïnoman qui a suivi ce même parcours de changement d'addiction, ou qui a été mis sous substitution en détention, peut reprendre une addiction dès qu'il est libéré : plusieurs publications ont montré qu'il reprend la dose qu'il connaissait juste avant l'incarcération... et c'est l'overdose assurée ! Le phénomène d'addiction, au tabac ou aux opiacés, est si important que des consultations d'addictologie et des programmes d'aide aux toxicomanes existent maintenant dans pratiquement toutes les prisons de France et dans plusieurs autres pays.

Les syndromes de sevrage ne sont pas rares et se manifestent dans deux circonstances particulières :

- lors de l'incarcération, dans les 24 à 48 h (survenant après une période plus ou moins longue de garde à vue dans des locaux de police) peut apparaître un *delirium tremens* chez l'alcoolique chronique ou un syndrome de sevrage aux opiacés. Le détenu est habituellement hospitalisé rapidement aux urgences ;
- à l'occasion d'une mise en isolement, au quartier disciplinaire ou bien en cas d'hospitalisation, peut apparaître un syndrome de sevrage au tabac, au cannabis, aux opiacés (ex. : patient sous buprénorphine qui n'a pas eu son traitement avant de partir à l'hôpital) ou aux benzodiazépines (notamment si aucune benzodiazépine n'est habituellement prescrite au patient). Au-delà des signes somatiques de sevrage, cela pose un problème au niveau de la prise en charge médicale : le patient peut devenir très violent, voire auto ou hétéro-agressif, afin de retourner en prison pour obtenir sa drogue. Il est important de reconnaître rapidement une telle situation et de ne pas se laisser convaincre de laisser le patient repartir en détention sans s'être assuré de l'absence d'une autre pathologie.

Les intoxications par le plomb : bien que cela soit peu décrit dans la littérature hormis quelques cas cliniques, il existe un risque de saturnisme chez les personnes porteuses de plombs intracorporels. Certaines circonstances ont été identifiées : plombs à

l'intérieur ou dans la proximité immédiate d'une articulation ou dans une cavité, délai d'une dizaine d'années entre l'incorporation du plomb et les premières manifestations de la maladie... La constatation de plombs dans l'organisme est très fréquente lors de la réalisation de radiographies thoraciques systématiques à l'entrée en prison (dans le but de détecter des signes de tuberculose pulmonaire). Cela ne signifie pas forcément la survenue ultérieure d'un saturnisme mais justifie d'exercer un dépistage de la maladie.

Rôle du toxicologue en milieu carcéral

Il découle des possibilités d'intoxication décrites ci-dessus. Les possibilités d'exercer une compétence en toxicologie dans le domaine particulier de la détention sont de deux ordres :

- soit en travaillant dans une UCSA comme médecin généraliste ou spécialiste, et l'on est confronté aux problèmes des surdosages médicamenteux, des syndromes de manque, du dépistage du saturnisme (que personne ne fait actuellement, en pratique). La prise en charge est ici compliquée par le caractère clandestin des consommations de toxiques, et le désir d'obtenir certains avantages de la part des médecins (dissimulation ou modification volontaire d'une symptomatologie existante afin d'obtenir un peu plus de psychotropes) ou la mise en place d'une substitution (le top !). C'est pourquoi les études réalisées par questionnaires ou interviews en détention sur ce sujet doivent, à mon sens, être interprétées avec beaucoup de prudence. L'éducation thérapeutique et la prévention prennent ici une place prépondérante afin de limiter les conséquences néfastes des automédications, des consommations déraisonnables ou des échanges de seringues ;
- soit en travaillant dans une UHSI où l'activité du toxicologue est plutôt centrée sur la reconnaissance d'un syndrome de sevrage ou d'une intoxication aiguë ou chronique, la substitution ou l'aide face à un syndrome de manque, afin de poursuivre l'hospitalisation et la prise en charge de la pathologie qui a motivé cette hospitalisation.

Régis BEDRY (UHSI, Hôpital Pellegrin, Bordeaux)

1. ECMDA / OEDT. Etat du phénomène de la drogue en Europe. Rapport annuel 2006. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction / Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. 2006, 104 p. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_37244_FR_ar2006-fr2.pdf

TROIS SÉRIES D'ANALYSE DES CHEVEUX DE NAPOLÉON CONFIRMENT UNE EXPOSITION CHRONIQUE À L'ARSENIC

Napoléon Bonaparte est mort sur l'île de Sainte Hélène le 5 mai 1821. Depuis la fin du 20^e siècle, un débat international a pris place sur les causes exactes de son décès, comme en attestent les nombreuses publications, sous forme d'articles ou de livres, sur le sujet. La thèse officielle retient le cancer de l'estomac, compliqué par une hémorragie gastrique,

favorisée par des grandes quantités de calomel (chlorure de mercure) administrées le jour précédant le décès.

Or, dès 1964, le laboratoire de recherche nucléaire Harwell (Université de Glasgow), dans la banlieue de Londres, mettait en évidence par activation neutronique dans les cheveux de l'Empereur des concentrations importantes d'arsenic, très évocatrices d'une administration prolongée. Dans leur conclusion, les auteurs parlaient alors d'empoisonnement chronique [1]. Ces résultats étaient repris par Weider et Fournier [2] pour confirmer la thèse de l'empoisonnement.

Plusieurs cheveux attribués à l'Empereur ont été analysés dans divers laboratoires internationaux, dont la plupart mettaient en évidence des concentrations en arsenic très supérieures aux concentrations physiologiques. En 1998, Hindmarsh et Corso [3] publient un compendium des résultats (environ une vingtaine) des analyses de cheveux réalisées jusqu'à ce jour.

Dans le même temps, la thèse de l'empoisonnement était combattue par les tenants de la version officielle, avançant les arguments suivants :

- les cheveux n'appartiennent pas à Napoléon ;
- il y a des contaminations externes ;
- l'arsenic provient du papier peint de la chambre de l'Empereur ou d'un dégagement par le charbon du chauffage ;
- l'eau de boisson était contaminée ;
- ou encore la présence d'arsenic est le résultat de soins de conservation [4-6].

C'est dans ce climat particulier où se disputaient l'histoire et la toxicologie que nous avons reçu des mains du Docteur Ben Weider, Président de la Société Napoléonienne Internationale, des mèches de cheveux attribuées à l'Empereur aux fins d'analyses toxicologiques, en particulier pour mesurer la concentration en arsenic. Trois séries d'investigations ont été réalisées : mesure de l'arsenic total dans 5 mèches par spectrophotométrie d'absorption atomique (résultat 1), localisation anatomique de l'arsenic dans le cheveu par Nano-SIMS (résultat 2) et analyse minérale complète avec spéciation de l'arsenic par ICP/MS (résultat 3). Ces résultats ont été publiés dans la littérature scientifique internationale [7-9].

Résultats 1

Les échantillons suivants ont été analysés :

- cheveux identifiés « Las Cases », coupés par Santini le 16 octobre 1816 (soit cinq ans avant le décès) et conservés par Las Cases. Certains de ces cheveux ont été donnés à Monsieur William Fraser (Dehli, Inde) dans une enveloppe. Cette enveloppe était la propriété de Monsieur Troubetskoy (USA) qui l'a remise au Docteur Hamilton Smith. Nous avons analysé deux cheveux ;
- cheveux identifiés « Abbé Vignali », coupés le 6 mai 1821 (soit le lendemain du décès) et conservés par l'abbé ;
- cheveux identifiés « Lady Holland », coupés le 6 mai 1821 et conservés dans une boîte en or, donnée à Lady Holland. La mèche était attachée au centre d'un médaillon ;
- cheveux identifiés « Abram Noverraz », coupés le 6

mai 1821 et appartenant au musée d'Arenenberg (Suisse) qui nous a donné neuf cheveux. Ces cheveux sont les plus longs jamais analysés (certains mesuraient 9 cm) ;

- cheveux identifiés « Louis Marchand », coupés le 6 mai 1821 et appartenant à Monsieur Jean Tranié qui nous a donné trois cheveux ;

- cheveux identifiés « Grand Maréchal Bertrand » dont l'origine n'est pas connue.

Les cheveux ont été au préalable décontaminés par un passage successif dans les bains suivants : acétone (5 mL, 2 min), eau chaude (5 mL, 2 min) et enfin acétone (5 mL, 2 min), avec à chaque fois agitation vigoureuse.

Les résultats des investigations analytiques sur les 5 premiers échantillons de cheveux figurent dans le tableau 1.

Tableau 1. Concentrations en arsenic dans les cheveux de Napoléon Bonaparte sur 5 échantillons

Cheveux	Concentration en arsenic (ng/mg)
Las Cases	7,43
Abbé Vignali	15,50
Lady Holland	38,53
Abram Noverraz	6,99
Louis Marchand	15,20

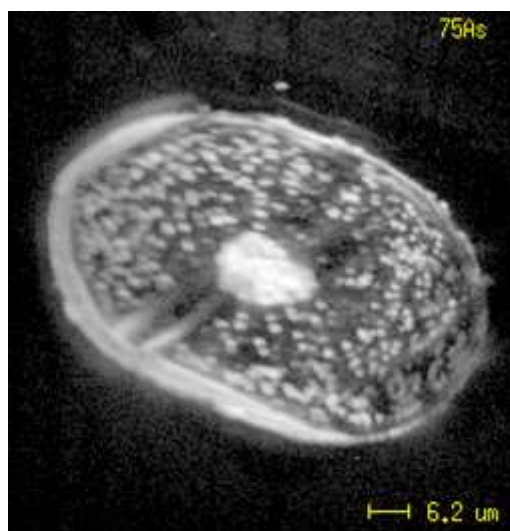
La littérature internationale résumée dans un ouvrage de référence [10] accepte des concentrations physiologiques d'arsenic dans les cheveux entre 0,1 et 1,0 ng/mg et considère que des concentrations supérieures sont très en faveur d'une exposition répétée.

Dans ces conditions, tous les échantillons de cheveux attribués à l'Empereur apparaissent comme positifs et confirment donc une exposition à long terme à l'arsenic.

Résultats 2

Au Luxembourg, la technologie Nano-SIMS (Nano-Secondary Ion Mass Spectrometry) a été mise en œuvre pour caractériser la localisation anatomique de l'arsenic dans une coupe de cheveu.

Figure 1. Coupe d'un cheveu « Abbé Vignali »



La figure 1 montre la coupe d'un des cheveux faisant partie du lot identifié « abbé Vignali ».

La très forte positivité au centre du cheveu (médulla) est en faveur d'un passage par la circulation sanguine générale de l'arsenic, ce qui démontrerait bien une exposition chronique.

Résultats 3

Deux échantillons de cheveux, identifiés « Abram Noverraz » et « Grand Maréchal Bertrand » ont été analysés par la méthode la plus spécifique actuellement sur le marché, l'ICP/MS, qui permet en outre d'obtenir un dosage simultané de plusieurs éléments. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Analyse élémentaire de 2 échantillons de cheveux de Napoléon Bonaparte

Éléments	Abram Noverraz (ng/mg)	Grand Maréchal Bertrand (ng/mg)	Normales (ng/mg)
arsenic	42,1	37,4	< 1
plomb	229	112	< 6
mercure	3,3	4,7	< 1,5
antimoine	2,10	1,76	< 0,1
argent	4,80	7,26	< 1,5

Enfin, la spéciation de l'arsenic (par LC-ICP/MS) a permis de mettre en évidence à plus de 97% l'état minéral de l'arsenic (As III et V), la forme utilisée comme raticide.

Discussion

Les concentrations d'arsenic sont le reflet d'une exposition à long terme.

Le plomb provient très certainement de la litharge (oxyde de plomb), destiné à adoucir le vin.

L'argent est consécutif au traitement antiseptique par sirop de collargol (argent colloïdal).

Enfin, l'origine du mercure (calomel) et de l'antimoine (tartrate d'antimoine de potassium) est de type thérapeutique, l'un étant un purgatif, l'autre un vomitif. L'augmentation des concentrations de ces cinq éléments, qui tous correspondent au mode de vie de l'Empereur, renforce l'authentification de ses cheveux.

Conclusion

L'analyse par spectrophotométrie d'absorption atomique et par ICP/MS de cheveux de Napoléon Bonaparte a permis de mettre en évidence une exposition majeure à l'arsenic de type minéral.

Les concentrations mesurées sont compatibles avec une intoxication chronique.

La technologie Nano-SIMS a démontré que l'arsenic était fixé au niveau de la médulla du cheveu, tendant à confirmer un passage du toxique par la circulation sanguine générale.

Notre procédure efficace de décontamination a permis de minimiser le problème de la contamination externe.

Dr Pascal KINTZ (X-Pertise Consulting, Oberhausbergen)

(références page 5)

Références

1. Forshufvud S, Smith H, Wassen A. Napoleon's illness 1816-1821 in the light of activation analyses in hairs from various dates. *Arch Toxicol* 1964;20:210-9.
2. Weider B, Fournier JH. Activation analyses of authenticated hairs of Napoleon Bonaparte confirm arsenic poisoning. *Am J Forensic Med Pathol* 1999;20:378-82.
3. Hindmarsh JT, Corso PF. The death of Napoleon Bonaparte: a critical review of the cause. *J History Med* 1998;53:201-18.
4. Lewin PK, Hancock GV, Voynovich P. Napoleon Bonaparte - no evidence of chronic arsenic poisoning. *Nature* 1982;299:627-8.
5. Jones DEH, Ledingham KWD. Arsenic in Napoleon's wall paper. *Nature* 1982;299:266-7.
6. Corso PF, Hindmarch JT, Dello Stritto F. The death of Napoleon. *Am J Forensic Med Pathol* 2000;21:300-5.
7. Kintz P, Goullé JP, Fornes P, Ludes B. A new series of hair analysis from Napoleon confirms chronic exposure to arsenic. *J Anal Toxicol* 2002;26:584-5.
8. Kintz P, Ginet M, Cirimele V. Multi-elementary screening by ICP-MS in two specimens of Napoleon's hair. *J Anal Toxicol* 2006;30:621-3.
9. Kintz P, Ginet M, Marques N, Cirimele V. Arsenic speciation of two specimens of Napoleon's hair. *Forensic Sci Int* 2007;170:204-6.
10. Baselt RC. Arsenic. In: Baselt RC ed. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*, 5th edition. Foster City, Chemical Toxicology Institute, 2000:61-4.

32^E CONGRÈS INTERNATIONAL DE L'EAPCCT, LONDRES 29 MAI-1^E JUIN 2012

• **Neurotoxicité de *Vipera berus*.** Une équipe de Timisoara en Roumanie (*Gafencu M, Doros G, Badeti R, Vasilie D. Envenoming by Vipera berus: a case report of neurotoxicity*) a rapporté pour la première fois dans ce pays un cas d'envenimation par la vipère péliade avec un tableau clinique caractéristique de neurotoxicité (sommolence, ptosis bilatéral, dysphagie chez une jeune fille de 14 ans). La sous espèce identifiée (*V. berus bosniensis*) est identique à celle qui a déjà été décrite comme responsable de cas similaires en Hongrie et en Bulgarie.

Ces observations permettent clairement d'affirmer que la vipère péliade, dont on ne connaît aucune population neurotoxique en Europe occidentale, doit être considérée comme potentiellement neurotoxique en Europe de l'Est.

• **Ingestion de méduses de Méditerranée.** Si certaines espèces de méduses tropicales sont consommées en Asie du Sud-Est, les méduses de Méditerranée ne sont habituellement pas considérées comme comestibles. Une équipe de Slovénie (*Sarc L, Grenc D. Neurological disorders after Cotylorhiza tuberculata jellyfish consumption: a case report*) a rapporté deux cas similaires de consommation de l'espèce de méduse citée ci-dessus et qui possède la réputation d'être riche en iode. Par deux fois, les patientes aux antécédents de dysthyroïdie avaient ingéré ce plat peu ragoutant dans un but d'apport en iode (croyance traditionnelle). Toutes les deux ont présenté un tableau clinique neurologique durant quelques heures (diplopie, ataxie, troubles de l'équilibre, contractions musculaires faciales, crampes)

avec un retour spontané à la normale. Les auteurs soulignent l'absence totale de référence médicale sur ce sujet.

• **Morsure de monstre de Gila.** Une équipe d'Arizona (*French RNE, Ash J, Brooks DE. Gila monster envenomation resulting in significant clinical effects*) a rapporté une envenimation rare à la suite d'une morsure par une de deux seules espèces de lézard venimeux (*Heloderma suspectum*). Il s'agissait d'un homme de 29 ans mordu à l'avant-bras gauche alors qu'il se reposait. Le reptile est resté accroché durant plus de 10 minutes et a dû être sacrifié pour pouvoir être retiré. Le patient a présenté des signes locorégionaux importants (douleur, œdème extensif, hématomes géants) mais aussi des signes généraux (vomissements, myalgies et paresthésies diffuses, coagulopathie) et une complication peu commune : au niveau des points de morsure, l'infection a été à l'origine de la présence de gaz sous cutané de tout le membre mordu. Une reprise chirurgicale a été nécessaire. L'évolution n'est pas connue car le patient a été perdu de vue.

• **Intoxication par la « mouche espagnole ».**

Le centre antipoison de Cardiff au Royaume-Uni (*Wood KL, Coulson J, Krishna CV, Thompson JP. A case of rhabdomyolysis and axonal neuropathy from ingestion of spanish fly cantharidin*) a rapporté le cas d'un homme de 29 ans vivant à Malte et ayant ingéré volontairement dans un but aphrodisiaque une cantharide (*Lytta vesicatoria*, coléoptère produisant une sécrétion vésicante riche en cantharidine). Le patient a présenté un tableau clinique grave avec une rhabdomyolyse majeure (pic de CPK à 17 000 UI/L), une insuffisance rénale ayant imposé 3 jours de dialyse, une neuropathie périphérique et une coagulopathie avec CIVD mettant en jeu le pronostic vital.

Les auteurs n'ont pas précisé si le patient a survécu, mais ils concluent que la croyance qui attribue un pouvoir aphrodisiaque à cet insecte est tout particulièrement dangereuse.

• **Intoxication par colchiques.** Le centre antipoison de Munich (*Stich R, Zilker T, Eyer F. Severe colchicine intoxication with development of pneumatosis intestinalis*) a rapporté une observation d'intoxication grave après ingestion d'une soupe contenant d'importantes quantités de colchique (*Colchicum autumnale*) identifiée initialement comme de l'ail sauvage.

La patiente de 70 ans a présenté un tableau clinique associant des troubles digestifs importants, une insuffisance rénale, une pancytopenie, puis une défaillance multiviscérale avec une atteinte hépatique et cardiaque, un iléus paralytique avec une importante stase gazeuse imposant une iléostomie, une neuropathie axonale et une myopathie ayant imposé 30 jours d'intubation/ventilation.

Malgré de multiples complications et l'indisponibilité d'antidote, la patiente a survécu à cette intoxication potentiellement mortelle.

• **Intoxication par polypore rutilant.** Le centre antipoison de Paris (*Villa AF, Saviuc P, Langrand J, Esnault V, Chataignier D, Garnier R. Hapalopilus rutilans: report of two cases*) a rapporté une observation d'intoxication collective par ce champignon habituellement non consommé. Il s'agissait d'un homme

adulte et de sa fille de 13 ans qui ont présenté 12 heures après avoir ingéré une telle espèce des troubles digestifs, une diplopie, des troubles visuels et des hallucinations pour le patient.

Le lendemain, un nystagmus était observé chez ces patients qui ont de plus rapporté la présence d'urines pourpres durant 2 jours chez l'adolescente et durant 7 jours chez le père. Du point de vue biologique, les patients ont présenté une rhabdomyolyse, une cytolysé hépatique modérée et une protéinurie qui ont disparu en 3 à 8 jours. Les auteurs précisent que la toxine impliquée est probablement l'acide polyporique qui induit les mêmes atteintes cliniques et biologiques chez les rats exposés.

• **Botulisme infantile de type B en Italie.** Le centre antipoison de Pavie (*Lonati D, Fenicia L, Petrolini V, Giampetri A, Anniballi F, Vecchio S, et al. Dose adjustment of trivalent equine antitoxin in the treatment of infant botulism*) a rapporté deux observations similaires de botulisme infantile de type B chez deux nourrissons de 3 et 7 mois présentant une paralysie musculaire diffuse ayant imposé une intubation/ventilation.

Dans les deux cas, l'antidote trivalent a été administré par voie intraveineuse avec une amélioration clinique ayant permis un retour à une respiration spontanée en quelques jours.

Les auteurs précisent que les doses d'antidote utilisées (25 mL d'antidote trivalent par kilo de poids avec une concentration de 550 UI d'antiB par mL) étaient plus élevées que ce que l'on retrouve dans la littérature médicale. Ils se demandent dès lors si une adaptation du protocole italien avec diminution d'au moins de moitié des doses injectées ne doit pas être préconisée.

• **Intoxications par buflomédil dans les pays germanophones.** Après les alertes lancées par les centres antipoison français, l'association des centres antipoison germanophones regroupant les centres nationaux de Suisse et d'Autriche ainsi que les centres allemands a rapporté les résultats d'une enquête dans ces trois pays européens (*Seidel C, Koch I, Reinicke HJ, Ebbecke M, Hueller G, Genser D et al. Oral toxicity of buflomedil: results of a multicentre / multinational retrospective case series*). Au cours de l'année 2009, 87 cas ont été colligés dans ces pays, dont 51 intoxications par voie orale sans co-ingestion. La conclusion est que cette molécule possède une toxicité cardiaque et neurologique non négligeable avec 10% des intoxications chez les adultes ayant été caractérisées par des troubles cardio-respiratoires majeurs dont des tachycardies ventriculaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les auteurs précisent que selon leur étude, la dose létale la plus petite chez un adulte est de 4-5 g alors que dans la littérature médicale et selon les données françaises, on parle plutôt d'une dose potentiellement mortelle chez les adultes à 3 g.

• **Dissection aortique chez un patient ayant consommé de la méphédrone.** Une équipe de Gdansk en Pologne (*Barwina M, Waldman W, Lango R, Betlejewski P, Zajac M, Sein Anand J. Aortic dissection due to acute intoxication with mephedrone: a case report*) a rapporté le cas d'un homme de 29 ans, consommateur habituel de méphédrone depuis 2 ans, s'étant présenté aux urgences locales après

avoir ingéré, ce jour-là, au moins trois fois ses doses quotidiennes de cette drogue de synthèse. Il indiquait ne pas avoir consommé d'autre stupéfiant (le bilan analytique confirmait l'absence d'autre molécule psychoactive). Il présentait des douleurs des deux membres inférieurs et du scrotum, une absence de pouls périphériques et une pâleur des membres inférieurs.

A l'exploration par angio-scanner, une dissection aortique massive avec embolisation des deux artères iliaques a été mise en évidence. Une prise en charge chirurgicale par mise en place d'une prothèse aortique avec embolectomie bilatérale a été entreprise, mais les complications per-opératoires ont induit une défaillance multiviscérale à l'origine du décès du patient. Les auteurs précisent que des cas similaires ont été rapportés après consommation de cocaïne et d'amphétamines, mais aucun autre cas n'a été décrit après utilisation récréative de méphédrone.

• **Décès pédiatrique après ingestion de Suboxone®.** L'association buprénorphine/naloxone vendue sous le nom de Suboxone® est disponible aux USA depuis 2002. Le centre antipoison de New York (*Kim HK, Hoffman RS, Nelson LS. Buprenorphine/naloxone Suboxone® fatality in a child*) a rapporté le cas d'un garçon de 13 mois à qui les parents ont donné en guise de hochet le pilulier contenant le traitement substitutif du père. L'enfant a réussi à ouvrir ce jouet improvisé et a été retrouvé en arrêt respiratoire par la maman avec de nombreux débris de comprimés dans la bouche.

A l'arrivée des secours, l'enfant a été intubé et traité sans succès par naloxone IV. L'enfant a été déclaré décédé dès l'arrivée aux urgences. Les auteurs insistent sur l'aspect exceptionnel d'un tel cas en soulignant que le Suboxone® doit être considéré comme beaucoup moins dangereux que la méthadone.

• **Le nouveau Bothrofav® est arrivé.** L'équipe du service de réanimation de Fort-de-France (*Résièrre D, Voirin N, Valentino R, Mégarbane B, Charbatier C, Jonas M et al. Ischemic stroke induced by Bothrops lanceolatus envenomation: a need for new treatment approaches.*) a rapporté une série de 107 envenimations par trigonocéphale de Martinique colligés sur dix ans. Neuf d'entre eux ont présenté des infarctus ischémiques cérébraux, dont six qui avaient reçu l'ancien lot de l'antivenin spécifique Bothrofav®. L'efficacité de ce dernier avait été mise en cause à plusieurs reprises par des spécialistes qui insistent sur le fait que plus aucun lot de cet antidote n'avait été fabriqué depuis plus de 15 ans.

L'étude de cette série apporte plusieurs données importantes :

- l'IRM des patients ayant présenté une atteinte cérébrale montre une localisation prédominante au niveau de la jonction des artères cérébrales postérieures ;
- l'élévation des troponines cardiaques pourrait être un bon indicateur permettant de prescrire une IRM à la recherche d'une atteinte cérébrale ;
- les doses de Bothrofav® ancien lot ont été doublées depuis les études initiales ;
- et surtout depuis l'alerte donnée, un nouveau lot a été fabriqué et sept patients ont été traités avec succès et sans complication neuro-vasculaire (résultats préliminaires qui ne permettent pas de crier victoire...).

Luc de HARO (Marseille)

**4^E CONGRÈS INTERNATIONAL DE
TOXICOLOGIE DE LA SOCIÉTÉ
MAROCAINE DE TOXICOLOGIE
CLINIQUE ET ANALYTIQUE (SMTCA)
EN COLLABORATION AVEC
LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
TOXICOLOGIE ANALYTIQUE (SFTA)
ET LA SOCIÉTÉ DE TOXICOLOGIE
CLINIQUE (STC), RABAT
26-27 AVRIL 2012**

Après Marrakech en 2006, Essaouira en 2008, Fez en 2010, cette 4^e édition s'est déroulée à Rabat, capitale administrative du Maroc, les 26 et 27 avril 2012.

Elle a réuni 149 participants de différents pays dont principalement le Maroc, pays organisateur, mais aussi l'Algérie, la Côte d'Ivoire, la France, le Mali, le Sénégal, la Suisse et la Tunisie.

Le congrès a duré deux jours au cours desquels 11 conférences et 23 communications orales ont été présentées ainsi qu'un nombre impressionnant de communications affichées (116 posters).

La première session portait sur les bonnes pratiques et performances en toxicologie clinique et analytique. Cette session fut introduite par deux conférences, l'une par Hélène EYSSERIC (France) sur les opioïdes, l'autre par Pascal KINTZ (France) sur la soumission chimique. Ces conférences introductives ont été suivies par deux sessions de communications orales séparées par une pause « Thé à la menthe ». Juste avant cette pause, la présentation d'Ahmed ELBAZAOUI (Maroc) portant sur la présence de méthyl-ecgonine dans le datura a été très discutée, une partie de l'auditoire n'étant pas convaincue par les résultats. Patrick NISSE (France) a présenté les bonnes pratiques des prescriptions des examens toxicologiques aux urgences, rappelant qu'il était inutile d'encombrer les laboratoires avec des demandes d'analyse qui ne permettaient ni de modifier, ni d'aider à la prise en charge d'un patient intoxiqué aux urgences. Il a également insisté sur l'importance de la collaboration entre l'analyste et le clinicien. Narjis BADRANE (Maroc) a présenté une étude rétrospective de la pratique du lavage gastrique en cas d'intoxication dont l'usage reste important au Maroc.

Pour clore cette première matinée, juste avant le déjeuner qui s'est déroulé sous des tentes dressées dans les jardins du centre antipoison de Rabat, Bruno MÉGARBANE (France) nous a présenté un cas clinique interactif auquel la salle a bien participé ; le cas relatait une intoxication par le fer masqué en partie par une co-intoxication par le paracétamol.

L'après-midi comportait deux sessions. La première était consacrée aux centres antipoison, à la réponse à l'urgence et aux règles d'éthique, introduite par Christine TOURNOUD (France), qui nous a présenté le système français Sicap, puis poursuivie par Naima RHALEM (Maroc) sur le rôle du CAP au Maroc. La seconde session était consacré aux envenimations, problème de santé publique au Maroc puisque 30 000 cas de piqûres et envenimations scorpioniques sont recensés chaque année dans ce pays. Magalie LABADIE (France) nous a fait une présentation sur les enveni-

mations par *Physalia physalis* avec une iconographie particulièrement parlante. Nous savons maintenant que ce cnidaire avait aussi fait son apparition l'été passé sur les côtes marocaines. En préambule à cette session, Bruno MÉGARBANE nous a présenté, en avant-première, une mise à jour sur l'indication de l'épuration extra rénale en toxicologie revisitée par un groupe d'experts international.

Cette première journée s'est terminée par la cérémonie d'ouverture et les allocutions officielles de Madame Rachida SOULAYMANI-BENCHEIKH qui représentait le ministère de la Santé marocain, Madame Naima RHALEM, Présidente de la SMTCA, Madame Laurence LABAT, Présidente de la SFTA, Monsieur Bruno MÉGARBANE, vice-président de la STC. Cette cérémonie a été suivie d'une conférence de Moulay Ahmed BELLIMAM (Maroc) sur la place du poison dans l'histoire politique du monde arabe ; nous avons ainsi appris que le prophète Mahomet avait peut-être été empoisonné par du plomb ou de l'arsenic.

Le comité d'organisation a invité les membres de la STC et de la SFTA présents à Rabat à un dîner dans un restaurant sur la marina de Rabat où un repas de poissons a été dégusté.

La matinée de la seconde journée était réservée à des communications orales. Yassir BOUSLIMAN (Maroc) a présenté une série de cas d'intoxication par la paraphénylènediamine. Plusieurs communications portaient sur le risque alimentaire : les TIAC, les données du CAP du Maroc (Ahmed BOUHARRASS), les risques liés aux boissons énergisantes (Sanae BENLARABI ; Maroc), la qualité de la viande hachée (Leila AOUED ; Maroc) et la contamination de la menthe par les nitrates.

Un sujet intéressant portait sur la prise de fenugrec, une plante utilisée comme complément alimentaire chez la femme enceinte et la survenue d'un excès de risque de malformations du tube neural chez le nouveau-né.

L'après-midi était consacrée aux intoxications par les métaux et métalloïdes. Cette session fut introduite par trois conférences. Jean-Claude ALVAREZ (France) nous a rappelé les principes des différentes méthodes analytiques pour le dosage des éléments traces métalliques puis Laurence LABAT (France) nous a présenté l'analyse des métaux dans les phanères et pour terminer Jean Pierre GOULLÉ (France) nous a expliqué tout l'intérêt de l'ICP-MS.

Les communications orales ont porté sur le saturnisme près de Fès (Sanaa ACHOUR ; Maroc) ou à proximité d'un site industriel (Sanae SHAIMI ; Maroc). Catherine NISSE (France) a présenté une étude unique en France sur la recherche de facteurs de variation de marqueurs de toxicité rénale dans une cohorte de travailleurs ayant été exposés au plomb. Christine TOURNOUD (France) a présenté un cas clinique sur les risques respiratoire et digestif faisant suite à une inhalation - ingestion accidentelle d'un bâtonnet de nitrate d'argent au décours d'un geste hémostatique sur une épistaxis. Les indications de la chélation lors d'une intoxication par le mercure ou l'un de ses dérivés organiques ou inorganiques ainsi que le choix du chélateur ont été brièvement rappelés par Patrick NISSE (France).

Enfin, Yann BARGUIL (France) nous a explicité comment la géologie, notamment la teneur en métaux

des sols pouvait influencer sur la composition des fumées du cannabis cultivé en Nouvelle-Calédonie.

Cette seconde journée s'est terminée sur une remise des prix « SMTCA », l'un attribué à Béatrice Sangare TIGORI (Côte d'Ivoire) pour son exposé sur les « intoxications aiguës causées par des toxiques domestiques à Abidjan » et de la nécessité de créer un centre antipoison en Côte d'Ivoire, un autre à Sanaa ACHOUR (Maroc) pour « le dépistage du saturnisme chez l'enfant dans la région de Fès Boulemane » ainsi qu'à Dounya Boulkrinat (Algérie).

Ce sont de jeunes toxicologues qui ont été récompensés et qui se sont vu offrir 2 ans d'inscription à la SMTCA et une inscription gratuite pour la prochaine édition, le 5^e congrès international prévu pour 2014.

La soirée a réuni les congressistes dans un riad converti en restaurant, situé dans la médina de Rabat.

Nous pouvons féliciter le comité d'organisation et le comité scientifique pour l'organisation de cette 4^e édition du congrès international de toxicologie, les remercier de nous avoir une fois encore si bien reçu et nous sommes prêts à les accompagner pour l'organisation de la 5^e édition, prévue en 2014, peut-être à Ouarzazate, dans le sud marocain.

Jean-Claude ALVAREZ (Garches), Patrick NISSE (Lille), Christine TOURNOUD (Strasbourg)

URGENCES 2012, 6^E CONGRÈS DE LA SFMU, PARIS 30 MAI—1^{ER} JUIN 2012

Avec plus de 3000 participants, le congrès Urgences 2012 (Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU), qui s'est déroulé à Paris (Palais de Congrès, Porte Maillot) du 30 mai au 1^{er} juin, a été une réussite.

Cette année, encore plus que les précédentes, la Toxicologie était au rendez-vous. Le premier jour, l'habituelle Conférence « Médecin » en Toxicologie, interface SFMU / STC, a été de très haute qualité avec un thème unique : « *de la sémiologie au diagnostic toxicologique* ».

Nos trois orateurs (Pr HANTSON - Bruxelles, Dr LAPOSTOLLE - Bobigny et Dr CLAUDET - Toulouse) ont fait salle comble avec plus de 200 auditeurs nécessitant pour certains de rester debout ou de s'asseoir dans les allées ; ces conférences ont été modérées par les docteurs JE de la COUSSAYE (Nîmes) et JC GALLART (Toulouse). Ce même jour, la toxicologie renouait avec le style des ateliers. Nous avions en effet proposé de réaliser un atelier « Médecins » intitulé « *Toxicologie clinique pratique* », animé par les docteurs LAPOSTOLLE (Bobigny) et DELAHAYE (Rodez). Ce fut aussi une réussite car les 20 inscrits étaient tous présents (avec quatre non-inscrits), et les échanges basés sur des cas cliniques concrets, ont été très riches. Espérons que l'organisation renouvelle cette expérience.

Le deuxième jour, encore une nouveauté pour la toxicologie au congrès Urgences, nous avons eu le privilège de voir débattre les professeurs MÉGARIBANE (Paris) et ADNET (Bobigny) dans une controverse :

Faut-il intuber tous les comas présumés toxiques ? Là aussi, salle comble et des échanges de très haut niveau... une réussite ! Comme chaque année, des communications libres « Médecins » (présentation en salle) ou affichées (présentation poster) ont eu lieu. Même si l'on peut regretter une baisse du nombre d'abstracts proposés et donc présentés et l'absence de certains orateurs le jour même, la qualité des travaux n'a pas été délaissée.

Arnaud DELAHAYE (Rodez)

TRAITEMENT DE L'« EMPOISONNEMENT PHALLINIEN »

« Les champignons, ma biche, c'est comme les hommes, rien ne ressemble aux bons comme les mauvais » : voici la légende écrite par Paul GAVARNI, dessinateur français né en 1804, au-dessous de l'un de ses plus spirituels dessins.

Les champignons, bien que considérés comme mal-faisants, ont été consommés durant toute l'antiquité. Le mot latin « fungus » signifie d'ailleurs « faiseur de funérailles » (funus, ago).

Une enquête menée par A. SARTORY et L. MAIRE en 1912 a rapporté, en France et en Alsace-Lorraine, 60 empoisonnements avec 253 victimes et 90 décès.

Les traitements proposés à l'époque pour réduire la gravité de l'intoxication par l'amanite phalloïde (empoisonnement phallinien) ont été :

- le sérum antiphallinique de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE obtenu par injection sous cutanée à un cheval de doses progressives d'extrait d'amanitine en commençant par inoculer de la toxine vieille de deux ans, puis d'un an puis de la toxine fraîche. Il est rapporté qu'une utilisation précoce de ce sérum se serait montrée efficace mais ce sérum n'existait pas en quantité suffisante et il était difficile de s'en procurer ;

- l'organothérapie qui consistait à faire ingérer des boulettes enrobées dans du sucre ou de la confiture, fabriquées à partir de 3 estomacs et 7 cervelles de lapins (les expériences auraient mis en évidence une immunité digestive du lapin contre le poison de l'amanite phalloïde). Cette méthode aurait rendu de grands services dans les campagnes où l'on avait toujours des lapins à disposition... ;

- la glycothérapie proposée par BINET et MAREK sous forme d'injections intra-rectales et intraveineuses de sérum glucosé, les expérimentations animales ayant montré une hypoglycémie profonde en pré mortem avec un effet miraculeux sur le chien de cette glycothérapie ;

- la chlorurothérapie proposée par LE CALVÉ qui consistait à faire boire, à petites gorgées, de l'eau froide salée (1 cuillère à café de sel pour un verre d'eau) à raison d'un verre toutes les demi-heures puis toutes les heures. Ce traitement semblait arrêter net les vomissements et exercer une action antiurémique et antitoxique.

... Un siècle plus tard... en France, entre le 1^{er} juillet et le 16 octobre 2011, 932 victimes d'intoxication par champignons dont 16 cas graves et 1 décès ont été enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance.

La place importante de l'hydratation dans la prise en

charge thérapeutique des intoxications phalloïdiennes était déjà d'actualité au début du 19^e siècle et a gardé une place prépondérante. Concernant les autres traitements « antitoxiniques », un certain nombre de traitements ont été proposés ces dernières décennies mais, à ce jour, il n'existe toujours pas d'antidote susceptible d'inverser à lui seul le pronostic de ces intoxications.

Françoise FLESCHE (Strasbourg)

NOTES DE LECTURE

• Biomarqueurs et pollution environnementale.

L'Institut de veille sanitaire vient de publier un guide méthodologique destiné aux professionnels de santé publique pour l'utilisation de biomarqueurs dans les situations de pollution environnementale (*Dor F et al. 2012* - http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=1404).

Le guide est organisé en 2 parties. La première décrit les cinq étapes permettant de statuer sur la pertinence et la faisabilité de l'évaluation biologique de l'exposition :

- Quels sont les éléments clés de la situation environnementale et sanitaire ?
- Qu'apporterait l'utilisation de biomarqueurs ?
- A quels objectifs scientifiques devraient répondre une étude utilisant des biomarqueurs ?
- Existe-t-il des biomarqueurs pertinents pour l'évaluation de la situation locale ?
- Une étude utilisant des biomarqueurs est-elle faisable (coût, acceptabilité, effectifs nécessaires, etc.) ?

La seconde partie est constituée d'une série de fiches pratiques pour l'organisation, la mise en œuvre et la restitution des résultats d'une étude utilisant des biomarqueurs en population générale.

• **Tramadol.** Une utile revue de la littérature sur les intoxications aiguës par le tramadol est disponible (*Afshari R et al. Réanimation 2011;20:436-41*). Les principaux effets observés sont neurologiques : dépression du système nerveux central et surtout convulsions. Ces dernières sont rapportées pour des doses supposées ingérées au moins égales à 200-500 mg chez des adultes. Elles surviennent presque toujours dans les 6 heures suivant l'ingestion. Elles sont rapportées dans 8 à 35% des cas, selon les séries (8-14% dans les séries issues de centres antipoison et 15-35% dans les séries hospitalières). Elles sont facilitées par la prise concomitante d'antidépresseurs.

Les autres manifestations cliniques fréquemment rapportées sont des nausées et des vomissements (14-76% des cas), une dépression respiratoire (2-50% des cas ; dose supposée ingérée minimale associée à ce type de complication : 800 mg) et une hypotension artérielle. Un myosis n'est que très instamment observé.

Une complication grave mais peu fréquente (< 5% des cas hospitalisés) des surdosages en tramadol est la survenue d'un syndrome sérotoninergique ; il a été observé après des mono intoxications par le tramadol mais il résulte généralement de la prise concomitante d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (le tramadol a des effets libérateur de la sérotonine et inhibiteur de sa recapture).

Le traitement de l'intoxication aiguë par le tramadol est principalement symptomatique (les benzodiazépines sont efficaces sur les convulsions)

• **Cancers oropharyngés et exposition professionnelle.** Les cancers de la cavité buccale et du pharynx sont fréquents. Les principaux facteurs de risque sont les consommations d'alcool et de tabac, qui rendent compte de 64 % des cas de cancer de la cavité buccale et de 72 % des cas de cancer pharyngé. L'existence de facteurs de risque professionnels est discutée.

Une étude récente a agrégé les données de 8 études cas-témoins et 55 études de cohortes sur les facteurs de risque professionnels de cancer oropharyngé (*Paget-Bailly S et al. Int Arch Occup Environ Health 2012; 85:341-51*). Elle indique des méta-risques relatifs (MRR) modérément mais significativement élevés de cancer oropharyngé associés aux expositions à l'amiante (MRR : 1,25 ; IC 95% : 1,10-1,42) et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (MRR : 1,14 ; IC 95% : 1,02-1,28), mais pas aux solvants organiques considérés dans leur ensemble (MMR : 1,00). Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les risques associés aux expositions à des solvants spécifiques.

• **Henné et hémolyse.** L'équipe du centre antipoison de Marseille a publié un cas d'hémolyse chez une jeune femme de 17 ans qui avait ingéré volontairement 500 mL d'une décoction de henné (*Lawsonia inermis*) à des fins abortives (*Perinet I et al. Med Trop 2011;71:292-4*).

Cette jeune femme était porteuse d'un déficit en G6PD et c'était également le cas de tous les individus qui ont présenté une hémolyse après ingestion ou application cutanée de henné, dans les publications antérieures. L'effet hémolysant est attribué à la lawsone qui est une hydroxynaphtoquinone. Si cette hypothèse (vraisemblable) est la bonne, on est presque surpris que l'effet hémolysant n'ait été observé qu'en cas de déficit enzymatique érythrocytaire.

• **Codéine et ulcérations rectales.** Une équipe espagnole a récemment rapporté un cas d'ulcérations rectales secondaires à une toxicomanie à la codéine, chez une femme de 40 ans utilisant des suppositoires d'une association paracétamol/codéine (500/30 mg), dont elle consommait 16 unités par jour, depuis un an (*Casas M et al. Rev Esp Enferm Dig 2011;103:553-4*). Cela rappellera, aux plus anciens des lecteurs d'*Infotox*, l'épidémie d'une cinquantaine de cas d'ulcérations ano-rectales secondaires à l'abus de suppositoires de Di-Antalvic® (dextropropoxyphène/paracétamol) dans les années 1980 (*Hemet J et al. Gastroenterol Clin Biol 1986;10:517-20*).

• **Glufosinate.** Les intoxications par le glufosinate ne sont pas exceptionnelles. Elles sont généralement bénignes, mais des cas sévères avec des convulsions et parfois une évolution mortelle sont rapportés.

Une équipe taïwanaise a publié une série de 131 cas, dont 115 ingestions (*Mao YC et al. Clin Toxicol 2012;501;396-402*) qui montre que les intoxications sévères ont fait suite à des prises supérieures ou égales à 13,9 g. La prise simultanée d'alcool avait un effet protecteur.

• **Mammifères venimeux.** Il y a des mammifères venimeux ! Une équipe brésilienne a récemment publié une revue des données disponibles sur cette curiosité toxicologique. Les principales espèces de mammifères venimeux sont des insectivores qui sont capables de produire une salive toxique.

Les insectivores venimeux européens sont des musaraignes. Une littérature parascientifique ancienne rapporte des cas d'envenimation humaine ou d'animaux domestiques, mais il n'y a pas de cas publié, médicalement documenté. Expérimentalement, l'administration parentérale de la salive des divers insectivores venimeux a produit des signes inflammatoires locaux, une dépression du système nerveux central, des paralysies et des convulsions chez des animaux de laboratoire.

Les ornithorynques sont également des animaux venimeux. Leur appareil vulnérant est constitué de griffes placées sur leurs pattes arrières et connectées à des glandes à venin. Quelques cas d'envenimation humaine sont rapportés. Les troubles observés étaient principalement des signes inflammatoires locaux, avec un œdème très douloureux.

La toxicité de la salive des chauves-souris venimeuses (et hématophages) se résume à son effet anticoagulant qui n'a jamais été responsable d'hémorragie grave chez l'homme et chez les gros animaux, malgré la mauvaise réputation des vampires.

Certains lémuriniens sont également équipés de glandes venimeuses situées sur la face antérieure du coude et qui sont utilisés activement par l'animal : il trempe ses incisives inférieures dans les sécrétions de ces glandes avant de mordre. Les effets de l'envenimation sont mal documentés : ils semblent associer des douleurs et des signes inflammatoires locaux et des douleurs diffuses. Des réactions allergiques locales et systémiques (anaphylactoides) au venin sont également rapportées (*Ligabue-Braun R et al. Toxicon 2012;59:680-95*).

• **Asthme professionnel.** L'analyse rétrospective des cas d'asthme professionnel investigués par les consultations du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) pendant la période 2001-2009 a montré que, dans cette série de 2914 observations, le nombre de cas observé annuellement a progressivement diminué ($p=0,012$).

De même, les nombres de cas rapportés ont diminué pour les asthmes induits par les isocyanates ($p=0,007$), le latex ($p=0,010$), les farines ($p=0,014$), les aldéhydes ($p=0,016$) et les poussières de bois ($p=0,028$). En revanche, la fréquence des asthmes aux ammoniums quaternaires a progressivement augmenté ($p=0,003$) (*Paris C et al. Occup Environ Med 2012;69:391-7*).

• **Muguet.** Les intoxications digitales secondaires à la consommation de muguet sont décrites dans tous les traités de toxicologie mais rarement observées.

Une équipe normande en a récemment rapporté un cas chez une femme de 87 ans qui avait volontairement ingéré 2 brins de muguet et a présenté des vomissements, une bradycardie sinusale (45/min) et des troubles de la repolarisation transitoire. La malade avait une « digoxinémie thérapeutique » en raison, probablement, d'une réaction croisée avec la convallatoxine).

Elle a guéri en quelques heures, sans traitement spécifique (*Alexandre J et al. Circulation 2012;125:1053-5*).

• **Kétamine et uropathie.** Le mésusage de kétamine peut se compliquer d'une uropathie dont les premiers cas n'ont été rapportés qu'en 2007. Une récente étude britannique indique que c'est pourtant une affection fréquente, touchant environ un quart des utilisateurs habituels de kétamine (*Winstock AR et al. Br J Urol Int 2012, doi:10.1111/j.1464-410X.2012*). Elle se manifeste par des douleurs sus-pubiennes, une dyspnée et une hématurie. Sa prévalence chez les consommateurs habituels augmente avec la dose quotidienne. A l'arrêt de la consommation, les troubles urinaires ne guérissent ou s'améliorent que dans environ 50% des cas.

• **Lampes fluorescentes.** Les lampes à incandescence sont en voie d'être complètement remplacées, notamment par des dispositifs dits fluorescents, moins gourmands en énergie, à efficacité égale. D'un point de vue écologique et toxicologique, ces dispositifs lumineux ont l'inconvénient de contenir du mercure élémentaire et des dérivés inorganiques du mercure.

Plusieurs études récentes ont évalué les risques pour la santé des occupants de logements, en cas de bris de dispositifs luminescents. Les lampes d'usage courant contiennent 4 à 5 mg de mercure. Deux études ont évalué que 17 à 40% du mercure sont volatilisés dans les jours suivant l'accident en l'absence de ramassage des débris (*Johnson NC et al. Environ Sci Technol 2008;42:5772-8*) ; *Ancott M et al. J Air Waste Manage Assoc 2003;53:143-51*).

Divers scénarios d'exposition ont été établis pour l'évaluation de l'exposition des personnes séjournant dans des locaux où une lampe fluorescente a été cassée (*Shahler D, Nance P et al. Regul Toxicol Pharmacol 2012;62:542-52*).

• **Addictions nouvelles et usages festifs.**

La Revue du praticien a récemment publié un dossier d'une vingtaine de pages, intitulé « Nouvelles drogues de synthèse », sous la direction de L. KARILA (*Rev Prat 2012;62:661-81*).

En fait, ce dossier ne concerne pas seulement les nouvelles drogues de synthèse. Il est composé d'articles sur : l'émergence des drogues de synthèse dans le paysage général des addictions ; une brève synthèse sur la nature, la distribution et les effets des nouveaux composés synthétiques les plus consommés ; un article sur les poppers ; un autre sur le GHB, la GBL et le 1,4-butanediol ; une mise au point sur les boissons énergisantes et une autre sur la métamphétamine.

L'ensemble est d'assez bonne qualité, avec cependant une assez grande hétérogénéité de l'intérêt et de l'exhaustivité des informations données d'un texte à l'autre. Les articles sur GHB, GBL, 1,4-butanediol et sur les boissons énergisantes sont particulièrement recommandables.

• **2,3-butanedione.** Le « diacétyl » (2,3-butanedione) est un agent aromatisant assez largement employé pour conférer aux aliments un arôme de beurre. Il a, en particulier, été utilisé à des concentrations élevées (5-10%) comme aromatisant du popcorn, à partir du début des années 1980. Lors de la préparation du

popcorn, les températures de mise en œuvre entraînent une volatilisation du diacétyl et une forte exposition des personnes présentes. Au cours de la dernière décennie, plusieurs épidémies de bronchiolite oblitérante ont été rapportées chez les salariés d'entreprises productrices de popcorn et cette toxicité respiratoire du diacétyl a été confirmée par des études expérimentales.

Un article récent rapporte plusieurs cas de bronchiolite oblitérante résultant de l'exposition au diacétyl de personnes appartenant à la population générale et grosses consommatrices de popcorn (*Egilman DS et Schilling JH. Int J Occup Environ Health 2012;18:29-42*). Les auteurs montrent que les expositions estimées de ces individus sont du même niveau que celles observables en milieu professionnel. Elles se produisent principalement lors de l'ouverture du sac après passage au four à micro-ondes.

• **Fumées Diesel et cancer.** Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) vient de réévaluer la cancérogénicité des fumées de diesel. Cette nuisance est désormais classée dans le groupe 1 des agents chimiques certainement cancérigènes pour l'espèce humaine. Ce classement est principalement motivé par les résultats de trois grandes études de cohortes et d'une méta-analyse de 11 études cas-témoin.

La première étude de cohorte concerne des mineurs américains, et une étude cas-témoin nichée dans la cohorte ajustant sur le tabagisme des participants y est associée. Ces deux études indiquent un excès de risque de cancer du poumon associé à l'exposition aux fumées de diesel, augmentant avec l'exposition moyenne et l'exposition cumulée (avec un risque relatif compris entre 2 et 3 pour les mineurs les plus fortement exposés).

La deuxième étude de cohorte concerne des employés des chemins de fer américains et elle montre aussi une augmentation de 40% du risque de cancer broncho-pulmonaire associée à l'exposition aux fumées de diesel ; un ajustement indirect sur le tabagisme indique que cet excès de risque ne peut être expliqué par la consommation de tabac. Dans cette étude, le risque augmente avec la durée de l'exposition mais pas avec l'exposition cumulée.

La troisième étude de cohorte concerne des conducteurs de camion et les personnels de quais de déchargement de camions ; elle montre une augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire avec la durée de l'exposition (doublement du risque par 20 ans d'exposition, après ajustement sur le tabagisme) et l'exposition cumulée (mais pas avec la moyenne de l'exposition).

La méta-analyse de 11 études cas-témoin montre aussi un excès de risque de cancer du poumon associé à l'exposition aux fumées de diesel et son augmentation avec la durée de l'exposition et l'exposition cumulée.

Plusieurs études épidémiologiques montrent aussi un excès de risque de cancer de l'arbre urinaire associé à l'exposition aux fumées de diesel mais d'autres sont négatives.

Expérimentalement, l'inhalation ou l'installation intratrachéale de fumées de diesel ou d'extraits de fumées de diesel a induit des cancers broncho-pulmonaires

dans plusieurs espèces de petits rongeurs (*Benbrahim-Tallaa L et al. Lancet Oncol 2012, doi:10.1016/S1470-2045(12)70280-2*).

• **Dichlorométhane, CO et éthanol.** Une équipe australienne a rapporté un cas d'intoxication aiguë par le dichlorométhane avec des dosages répétés de la carboxyhémoglobémie (*Vetro J et al. Crit Care Resuscit 2012;14:60-3*).

En raison de la suspicion d'une prise concomitante de méthanol, le malade a initialement reçu de l'éthanol dont l'administration a été suivie d'une chute rapide de la carboxyhémoglobémie. Laquelle a rapidement augmenté à l'arrêt de l'éthanol et a de nouveau rapidement diminué à la reprise de ce traitement : l'oxyde de carbone est un métabolite du dichlorométhane, produit d'une réaction catalysée par le cytochrome P450 2E1 dont l'éthanol est aussi un substrat et un inhibiteur compétitif.

• **Arsenic, eau de distribution et cancer.** Une étude cas-témoin européenne confirme les résultats des grandes études asiatiques des dernières décennies sur la cancérogénicité de l'arsenic inorganique.

Elle compare 529 cas de carcinome cutané basocellulaire à 540 témoins recrutés dans le même hôpital que le cas et appariés sur l'âge, le sexe et la zone de résidence. Pour les cas et les témoins, cette dernière était une région de Hongrie, Roumanie ou Slovaquie dans laquelle le niveau de la contamination de l'eau destinée à la consommation humaine par l'arsenic était connue (*Leonardi G et al. Environ Health Perspect 2012;120:721-6*).

L'exposition à l'arsenic des cas et des témoins a été évaluée en prenant en compte la concentration d'arsenic dans l'eau distribuée et la durée du séjour dans le logement correspondant à chacune des adresses occupées par l'intéressé. Les capacités de méthylation (évaluées par les rapports des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique, de l'acide méthylarsonique et de l'acide diméthylarsinique) ont été prises en compte dans l'interprétation des résultats.

Le risque de carcinome cutané basocellulaire était significativement associé à l'exposition cumulée à l'arsenic, à sa concentration moyenne dans l'eau destinée à la consommation humaine et aux pics de concentration de l'arsenic dans l'eau. Après ajustement sur l'âge, le sexe et la région d'origine, l'odds ratio correspondant à une augmentation de 10 µg/L de la concentration d'arsenic dans l'eau était de 1,18 (IC 95% : 1,08-1,28) et cette association était plus marquée chez les individus qui avaient les capacités de méthylation les plus réduites.

Ces observations sont particulièrement intéressantes car l'ensemble des participants était faiblement exposé, puisque la médiane des concentrations moyennes d'arsenic dans l'eau consommée était à 1,2 µg/L avec 60% des participants exposés à moins de 7 µg/L et 90% à moins de 41 µg/L. Les associations observées persistaient après exclusion des participants dont l'exposition était supérieure à ce 90^e percentile de la distribution.

• **Neurotoxicité du cadmium à faible dose.** Au cours des trois dernières décennies, plusieurs études épidémiologiques ont montré une association entre la dose interne de cadmium et le risque d'atteinte

neurologique centrale (retard mental, QI diminué, difficultés d'apprentissage, altération des potentiels évoqués), mais d'autres études sont négatives.

Dans le cadre de NHANES 1999-2004, l'association entre la cadmiurie et les risques de difficultés d'apprentissage, de recours à l'éducation spécialisée et de syndrome d'hyperactivité associée à des difficultés attentionnelles (ADHD) ont été analysées dans une cohorte de 2199 enfants âgés de 6 à 15 ans (Ciesielski T et al. *Environ Health Perspect* 2012;120:758-63).

La cadmiurie de ces enfants était comprise entre 0 et 14,94 µg/L, avec une médiane de 0,11 µg/L. La comparaison des premier et quatrième quartiles de la distribution montrait des excès de risque de difficultés d'apprentissage (OR : 3,21 ; IC 95% : 1,43-7,17) et de recours à l'éducation spécialisée (OR : 3,00 ; IC 95% : 1,12-8,01) après ajustement sur les facteurs de confusion possibles (créatinine urinaire, âge, sexe, plombémie, tabagisme passif, cotininémie, exposition au tabac pendant la vie fœtale, revenus de la famille). Il n'y avait pas d'association statistiquement significative avec le risque d'ADHD.

Les résultats de cette étude transversale sont donc en faveur d'une neurotoxicité du cadmium à faible dose, mais en raison du design de l'étude, il faut les interpréter avec prudence et il est souhaitable de les confirmer par des études prospectives.

• **Dichlorométhane.** Les Centers for disease control (CDC) ont récemment rapporté une série de 13 cas mortels d'intoxication par le chlorure de méthylène chez des professionnels spécialisés dans la réhabilitation de baignoires.

Dans tous les cas, le décès est survenu au cours d'une intervention dans une salle de bain mal ventilée et l'intéressé n'utilisait pas de protection respiratoire adaptée (Chester D et al. *MMWR* 2012 ; 61 : 119-122). Rappelons que dans les états de l'Union européenne, les décapants pour peintures contenant au moins 0,1% de chlorure de méthylène sont interdits à la vente depuis le 6 décembre 2011 et que les professionnels n'ont plus le droit de les employer depuis le 6 juin 2012. Des dérogations pouvaient être sollicitées, à certaines conditions, par les états de l'UE ; la France n'en a pas demandé.

• **Cannabinoïdes de synthèse.** La consommation, à des fins récréatives, des cannabinoïdes de synthèse augmente rapidement dans de nombreux pays. Elle a motivé plusieurs milliers d'appels aux centres antipoison américains en 2010 et 2011.

Les préparations commerciales sont constituées d'un mélange de plantes sur lequel le cannabinoïde de synthèse est vaporisé. Les cannabinoïdes les plus utilisés à des fins récréatives sont le JWH-018 et le JWH-073 (les intitulés dérivent des initiales de l'inventeur, John W. Huffman, un chimiste californien qui a synthétisé divers analogues et métabolites du tétrahydrocannabinol (THC) dans les années 1990, pour l'étude des récepteurs aux cannabinoïdes).

Ces cannabinoïdes de synthèse sont fumés ou ingérés par les consommateurs. Leurs effets sont proches de ceux du THC mais ils sont encore mal caractérisés.

Le JWH-018 a un effet inhibiteur de la transmission GABAergique, ce qui peut expliquer la fréquence des états d'agitation et d'extrême anxiété, voire la survenue de convulsions chez les consommateurs.

Les formulations commerciales peuvent contenir aussi d'autres molécules pharmacologiquement actives, en particulier des β1-adrénergiques (responsables d'hypertension artérielle et de tachycardie).

Une publication récente (Cohen J et al. *Pediatrics* 2012;129:e1064) rapporte trois cas d'intoxication chez des adolescents dont un avec des signes extrapyramidaux (catatonie dans un cas, hypertonie dans l'autre) difficilement explicables par l'effet des cannabinoïdes eux-mêmes, en première intention.

• **Acide aristolochique et cancer.** La toxicité de l'acide aristolochique et les risques d'insuffisance rénale et de cancer des voies urinaires qui lui sont associés ont été découverts il y a une vingtaine d'années à la suite de l'administration accidentelle de plantes en contenant, à des femmes suivant un régime amaigrissant, en Belgique.

Depuis, des cas ont été rapportés dans plusieurs pays, chez des patients recevant une phytothérapie comportant des plantes sources d'acide aristolochique, et même chez des herboristes préparant des remèdes à base de ces plantes. Certains auteurs ont également émis l'hypothèse que la classique néphropathie endémique des Balkans pourrait résulter de la contamination de farines par des graines d'*Aristolochia clematitis*. A Taiwan, l'incidence des cancers de la partie supérieure des voies urinaires est l'une des plus élevées du monde. Par ailleurs, une grande partie de la population de ce pays utilise des remèdes à base de plantes et une étude a montré qu'environ un tiers des habitants était potentiellement exposé à l'acide aristolochique.

L'acide aristolochique forme des adduits stables à l'ADN des cellules rénales, qui peuvent être utilisés comme marqueurs d'exposition. Au niveau des cellules urothéliales, ces adduits induisent une mutation du gène suppresseur de tumeur *TP53* ; cette mutation peut être utilisée comme marqueur d'effet.

Une publication récente rapporte les résultats d'une recherche d'adduits de l'acide aristolochique à l'ADN des cellules du cortex rénal de 151 patients atteints d'un cancer des voies urinaires supérieures et de 25 témoins avec un cancer rénal.

Chez plus de la moitié des malades atteints de tumeur urothéliale (84/151), une mutation *TP53* a été observée (versus 3 des 25 malades porteurs de tumeur rénale), parmi lesquels la rare mutation A:T → T:A dans 47 cas (aucune chez les porteurs de tumeur rénale) ; cette dernière mutation est également fréquente chez les sujets atteints de la néphropathie des Balkans.

Des adduits de l'acide aristolochique à l'ADN ont été observés chez 84% des sujets porteurs de la mutation *TP53* A:T → T:A.

Ces observations indiquent que l'exposition à l'acide aristolochique contribue significativement à l'incidence élevée des cancers des voies urinaires supérieures à Taiwan (Chen CH et al. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:8421-6).

Robert GARNIER (Paris)

AGENDA

● **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/manifestations/CHAMBERY/chamb_accueil.html

● **6^e Atelier de la SFT, Paris, 28 septembre 2012**

Thème : REACH - retour d'expériences en vue des enregistrements 2013

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

● **STC, 50^e 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 : <http://www.toxicologie-clinique.org/stc.paris2012@lrb.aphp.fr>

● **SFT, 38^e congrès de la Société Française de Toxicologie, Toulouse, 29-30 novembre 2012**

Thème : relations entre recherche, évaluation du risque et réglementation

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

● **SFSE, 3^e congrès National de Santé et Environnement, Paris, 5-6 décembre 2012**

Thème : les signaux faibles en santé-environnement : de l'alerte à la décision

Contact : <http://www.congres-national-sante-environnement.org/>

● **SFET, 20th meeting of the French Society of Toxinology, Paris, 10-11 décembre 2012**

Thème : toxins — from threats to benefits

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

● **Colloque du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens, Paris, 10-11 décembre 2012**

Thème : connaissances récentes sur les effets de perturbateurs endocriniens sur l'environnement et la santé

Contact : <http://www.pnrpe.fr/article101.html>

● **SOT, 52^e Annual meeting of the Society of Toxicology, San Antonio, Texas, 10-14 mars 2013**

Thèmes :

- application des systèmes biologiques à la toxicologie
- effets des nanomatériaux sur les systèmes biologiques
- bases moléculaires de la variabilité génétique et de la susceptibilité aux toxiques
- nouvelles approches pour l'identification des dangers et l'évaluation des risques

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

● **Colloque de l'Association pour la recherche en Toxicologie (ARET), Paris, 20-21 juin 2013**

Thèmes : modèles biologiques, modèles mathématiques : avancées et perspectives en toxicologie et écotoxicologie

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

● **Eurotox 49^e Congrès de l'European Societies of Toxicology, Interlaken, Suisse, 1-4 septembre 2013**

Contact : <http://www.eurotox2013.com/>

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI (Grenoble)

CARNET ROSE

La deuxième édition du traité de **Toxicologie médico-judiciaire**, coordonné par Pascal KINTZ, est parue en mai 2012, au prix de 84,55 €. Voici sa pub de lancement :

« Seul à traiter ce sujet précis, cet ouvrage est un outil fiable et mis à jour pour vous aider dans votre pratique quotidienne.

Il vous permettra de connaître tous les détails de la discipline et d'être informé des moyens à la disposition d'une science biomédicale moderne. Il vous donnera également accès, d'une façon simple, à des données rassemblées par des spécialistes de haut niveau et ayant une expérience professionnelle approfondie. »



<http://www.elsevier-masson.fr/biologie-bacteriologie-maladies-infectieuses/traité-de-toxicologie-medico-judiciaire-livre/471561/>