

# Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

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

n°41 - DECEMBRE 2012

## Société de Toxicologie Clinique

### Président

Dr P. NISSE (Lille)

### Vice-Présidents

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Pr B. MÉGARBANE (Paris)

### Secrétaire Général

Dr JC. GALLART (Toulouse)

### Secrétaire Associé

Dr C. TOURNOUD (Strasbourg)

### Trésorier

Dr R. GARNIER (Paris)

### Trésorier Associé

Dr L. DE HARO (Marseille)

### Membre Délégué au conseil

Dr A. DELAHAYE (Rodez)

### Membre Délégué au conseil

Dr M. LABADIE (Bordeaux)

### Webmaster

Dr P. NISSE (Lille)

## Infotox

### Rédaction

Dr P. NISSE (Lille)

### Téléphone

33 (0)3 20 44 47 99

### Télécopie

33 (0)3 20 44 56 28

### E-mail

patrick.nisse@chru-lille.fr

### Ont participé à ce numéro

V. DANIEL, R. GARNIER,

A. SZYMANOWICZ, P. NISSE.

## Sommaire

Editorial..... 1

Recommandations et interprétations des analyses toxicologiques..... 2

Notes de Congrès..... 17

Notes de lecture..... 18

Agenda..... 23

## Bloc Notes

La sortie du prochain numéro d'Infotox (n°42) est prévue pour mai 2013.

## Éditorial

L'analyse toxicologique a longtemps été quelque chose d'assez confus pour l'urgentiste, le réanimateur et même parfois pour le toxicologue clinicien. Elle reste le plus souvent le parent pauvre de l'enseignement de la toxicologie clinique dans les spécialités de Médecine d'Urgence et de Réanimation, quand il existe. Sans parler de l'enseignement quasi inexistant de la toxicologie clinique dans le cursus des études médicales, avec un seul objectif fourre-tout au programme de l'ECN, laissant peu de place à l'analyse toxicologique. Seul le cursus pharmaceutique bénéficie encore d'un programme assez complet d'enseignement de la toxicologie. Les discussions autour d'un cas d'intoxication aiguë se focalisent plus souvent sur la reconnaissance syndromique et sur le traitement que sur l'apport éventuel de l'analyse toxicologique. Bien souvent, c'est un bilan systématique, sans beaucoup de précisions, sans orientations, qui est demandé à l'analyste. Pendant longtemps, l'analyste a exécuté un certain nombre de demandes de recherche qualitatives, semi-quantitatives, sans conviction. Bien souvent, personne ne se préoccupait de regarder les résultats avec attention et d'y chercher une cohérence clinico-biologique. Un premier travail collaboratif réalisé par la SFBC, la SFTA et la STC en 2003 avait tenté de poser une première pierre pour une meilleure collaboration clinico-biologique et une meilleure réponse aux attentes des uns et des autres. En montrant déjà que la clinique, la biologie et l'analyse toxicologique forment un tout au service du diagnostic et du traitement, au meilleur bénéfice du patient. Ce travail, publié dans les Annales de Biologie

Clinique, avait été repris dans Infotox. Plus récemment, la base de travail a été élargie à la SFMU, la SRLF, le GATOX et le CNBH. Les techniques de l'analyse toxicologique ayant beaucoup évolué depuis une dizaine d'années, les analystes peuvent légitimement prétendre à beaucoup plus de précisions, de spécificité et de rigueur dans leurs résultats. Le clinicien doit maintenant impérativement bien connaître ce que l'analyse toxicologique peut lui apporter. Cela devrait rendre encore beaucoup plus pertinente une vision globale de l'approche clinique et des différents examens complémentaires au service du patient. Gageons qu'une large diffusion de ce travail facilitera une meilleure collaboration clinico-biologique, une meilleure reconnaissance de la compétence des uns et des autres, pour une toxicologie mieux comprise, rassemblée, clinique et biologique.

VINCENT DANIEL (GRENOBLE)

## QUELQUES NOUVELLES DE LA STC

### • Nouveau président de la STC.

Arrivées en fin de mandat, Françoise Flesch et Claudine Cabot n'ont pas souhaité se représenter lors du renouvellement par tiers du bureau de la STC. Christine Tournoud et Magali Labadie complètent dorénavant ce nouveau bureau qui a élu Patrick Nisse comme nouveau président.

• **Infotox.** Philippe Saviuc qui dirigeait la rédaction d'Infotox depuis 2003 ne peut poursuivre cette activité. Il a excellé dans cette fonction et permis la parution d'Infotox trois fois par an grâce à sa ténacité et son investissement personnel. L'ensemble du bureau le remercie pour l'ensemble et la qualité de son travail.

*Les membres du bureau de la Société de Toxicologie Clinique vous adressent leurs meilleurs voeux de bonheur et de réussite pour l'année 2013*

## Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves.

*Recommendations for the prescription, implementation and interpretation of medical examinations in biology in the context of severe poisoning.*

Groupe de travail pluridisciplinaire SFTA-SFBC-STC-SRLF-SFMU-CNBH «Toxicologie et biologie clinique»  
Coordonnateurs : Anton \*Szymanowicz<sup>13</sup> et Bernard \*Capolaghi<sup>3</sup>

Mireille \*Bartoli<sup>1</sup>, Claudette Berny<sup>2</sup>, Bernard \*Capolaghi<sup>3</sup>, Vincent \*Danel<sup>4</sup>, Arnaud Delahaye<sup>5</sup>, Gérard \*Desch<sup>6</sup>, Jérôme Guittou<sup>7</sup>, Bruno Lacarelle<sup>8</sup>, Frédéric Lapostolle<sup>9</sup>, Daniel \*Mathieu<sup>10</sup>, Bruno Mégarbane<sup>11</sup>, Patrick \*Nisse<sup>12</sup>, Anton \*Szymanowicz<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie CHU Grenoble BP 217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9

<sup>2</sup> Laboratoire Biochimie Toxicologie CHU Lyon Sud 69495 PIERRE BENITE Cedex

<sup>3</sup> Laboratoire de Biochimie et toxicologie CHR Metz-Thionville Hôpital Bel Air Rue du Friscaty - 57100 THIONVILLE

<sup>4</sup> SAMU 38 CHU Grenoble BP 217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9

<sup>5</sup> Réanimation Centre Hospitalier Bourran 12027 Rodez cedex 9

<sup>6</sup> Laboratoire de Biochimie et toxicologie CH La Durance 205, rue Raoul Follereau 84902 AVIGNON Cedex 09

<sup>7</sup> Laboratoire de toxicologie CHU Lyon ISPB-Faculté de Pharmacie 8 Avenue Rockefeller - 69373 Lyon

<sup>8</sup> Laboratoire de toxicologie CHU Marseille 264, rue Saint Pierre 264, Rue Saint-Pierre 13385 Marseille

<sup>9</sup> SAMU 93 CHU Avicenne Bobigny SAMU 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny cedex

<sup>10</sup> Réanimation et centre hyperbare CHU Calmette Lille Réanimation 59037 Lille cedex

<sup>11</sup> Réanimation CHU Lariboisière 2, rue Ambroise Paré 75475 Paris cedex 10

<sup>12</sup> Centre antipoison Toxicovigilance CHRU Lille 5, Av Oscar Lambert 59037 LILLE Cedex

<sup>13</sup> Laboratoire de biochimie CH Roanne BP511 42328 ROANNE Cedex

Pour toute correspondance

Anton Szymanowicz 113 rue du Dr Schweitzer 42153 Riorges

Tel : 04 77 70 86 98

Email : antonszymanowicz-chr@sfr.fr

### Résumé.

Un groupe de travail pluridisciplinaire « Toxicologie et biologie clinique » constitué de membres appartenant à la Société française de toxicologie analytique (SFTA), à la Société française de biologie clinique (SFBC), à la Société de toxicologie clinique (STC), à la Société de réanimation de langue française (SRLF), à la Société française de médecine d'urgence (SFMU), et au Collège national de biochimie (CNBH), propose une réactualisation des recommandations de pratique professionnelle (1-3) à l'intention des biologistes non

spécialistes en toxicologie et plus largement de tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients gravement intoxiqués.

Parmi les documents de synthèse élaborés dans la publication initiale, seul le tableau des principales intoxications graves a été réactualisé, les autres annexes demeurant toujours d'actualité. Ce tableau traite des intoxications liées à cinquante-cinq différents xénobiotiques. Il en rappelle les principaux symptômes, les paramètres biologiques marqueurs utiles de toxicité, les méthodes d'identification ou de dosage disponibles en urgence ainsi que leur pertinence et le délai recommandé de réalisation. Un consensus sur la place des examens biologiques et toxicologiques dans la prise en charge des intoxications a été recherché. Un nouveau tableau réactualise la liste des principaux antidotes utilisés. Un paragraphe sur l'intérêt et la place du criblage toxicologique a été rajouté.

**Mots clés :** toxicologie, intoxication, recommandation, criblage toxicologique

### Introduction

Au cours des dix dernières années, la toxicologie clinique a fortement évolué. Les progrès analytiques ont été considérables, notamment avec le perfectionnement des techniques de chromatographie sur colonne avec détection par spectrométrie de masse. Les causes d'intoxication se sont diversifiées et les médicaments occupent aujourd'hui la première place [4-7]. L'évolution des prescriptions médicales de médicaments est significative, les benzodiazépines ont remplacé les barbituriques et le paracétamol est maintenant beaucoup plus prescrit que l'aspirine. Une nette progression de l'utilisation des produits stupéfiants, en particulier le cannabis chez les adolescents [8] est clairement identifiée et l'émergence de pathologies nouvelles liées à l'usage du cannabis chez des sujets jeunes constitue un problème majeur de santé publique [9, 10]. Le marché de la drogue est en pleine évolution et le rapport de 2011 de l'Observatoire Européen des Drogues et toxicomanies (OEDT) [11] identifie l'émergence rapide de nouvelles substances psychoactives non contrôlées. En ce qui concerne les progrès dans le domaine de l'analyse, ceux-ci sont tels qu'à l'heure actuelle, pratiquement tous les toxiques peuvent être identifiés voire quantifiés dans les milieux biologiques [4]. Le détecteur de masse s'impose en tant que détecteur universel, qu'il soit couplé à un chromatographe en phase gazeuse (CG-SM), ou en phase liquide (CL-SM), ou associé à un plasma à couplage inductif (ICP-SM). Ces équipements restent cependant l'apanage de laboratoires de toxicologie spécialisés. Afin de trouver un consensus dans le domaine de l'analyse toxicologique, les comités scientifiques de la Société française de toxicologie analytique (SFTA), de la Société française de biologie clinique (SFBC) et de la Société de toxicologie clinique (STC) ont constitué un groupe de travail associant dans cette réactualisation : la Société de réanimation de langue Française (SRLF), la Société Française de médecine d'urgence (SFMU), le Collège national de biochimie des hôpitaux (CNBH) et le groupement des

enseignants de la toxicologie (GATOX).

Le présent document est destiné à apporter une aide méthodologique, actualisée par des spécialistes de toxicologie analytique et clinique, à des biologistes généralistes, notamment dans le cadre obligatoire de l'accréditation selon la norme ISO EN NF 15189. Il peut également favoriser l'harmonisation des pratiques médicales et faciliter le nécessaire dialogue cliniciens-biologistes dans l'intérêt prioritaire du patient.

## Matériel et méthodes

Le groupe d'experts a été constitué à partir des membres du groupe qui a préparé le document initial de recommandations de l'année 2003 [1-3] représentant la SFTA la SFBC, et la STC. Sept de ses membres (identifiables par un astérisque dans la liste des auteurs) ont obtenu la collaboration de collègues de la SRLF, de la SFMU, du GATOX et du CNBH. Le but étant d'obtenir les points de vues de praticiens experts en toxicologie, intervenant dans diverses spécialités médicales, de biologistes hospitaliers et d'enseignants de la discipline « toxicologie ». L'expérience pratique de ces professionnels devait contribuer à définir des lignes de recommandations convaincantes et réalistes, applicables sur le terrain afin d'assurer une prise en charge des patients, de qualité optimale, en tout point du territoire.

Le groupe de travail a ainsi déterminé la liste des documents utiles qu'il se proposait de formaliser : liste des toxiques à rechercher et ou à doser, recommandations générales pour la prescription des examens de toxicologie et liste des antidotes utiles. Ces différents documents ont été discutés au cours d'échanges multiples. Ils sont présentés dans cet article.

Par rapport à la version de 2003 [1-3], la liste des examens de toxicologie a été profondément remaniée. L'un des apports majeurs est la hiérarchisation des délais de réponse en fonction de l'impact des résultats de ces examens sur la décision clinique. Trois niveaux ont pu ainsi être définis.

Le niveau 1 correspond à un délai court qui, dans l'idéal doit être compris entre 30 et 60 min avec l'objectif d'être au plus près possible des 30 min, et si possible inférieur. Ces examens peuvent aider les cliniciens à décider immédiatement des traitements pertinents utiles à la prise en charge du patient victime d'intoxication grave.

Le niveau 2 correspond à un délai compris entre 4h et 24h. Il s'applique à des examens de toxicologie moins fréquents (carbamates, éthylène glycol) ou demandant une technologie plus complexe (CL/SM ou CG/SM). L'obtention des résultats permet d'adapter la prise en charge et/ou de redresser le diagnostic initial.

Enfin, le niveau 3 correspond à un délai d'un ou plusieurs jours, qui peut s'appliquer à des examens toxicologiques à but scientifique (diagnostic définitif) ou demandés dans un cadre médico-légal.

Les principales sources bibliographiques nouvelles depuis la parution de l'article de 2003 [1-3] sont peu nombreuses [7, 12-15].

La liste des antidotes est mise à jour par la SRLF et la STC d'après les recommandations des pratiques en vigueur [16].

Il est apparu au cours des échanges, la nécessité d'améliorer la communication envers les cliniciens sur le potentiel des nouvelles méthodes de criblage toxicologique. Dans ce but un paragraphe y est consacré dans le chapitre résultats.

## Résultats

Le tableau I décrit 55 examens de toxicologie rencontrés dans les intoxications aiguës. Il présente 9 entrées différentes : toxique incriminé, principaux symptômes [16], méthode d'identification, marqueurs biologiques utiles, type de prélèvement, remarques, pertinences de l'analyse pour la prise en charge du patient, suivi toxicocinétique et délai de réponse.

Les principes fondamentaux de la prescription et de l'interprétation des résultats de toxicologie sont présentés dans l'encadré 1. Ils ont obtenu le consensus du groupe de travail. En effet, il nous a semblé important de reformuler un certain nombre de principes pour la prescription et l'interprétation des examens de toxicologie. Nous nous sommes volontairement limités à l'essentiel pour la pratique courante.

En ce qui concerne les recommandations des pratiques pré-analytiques, la totalité des points sont sans changement par rapport à l'article de 2003 et nous renvoyons le lecteur à cet article [1-3].

La liste des antidotes est formalisée dans le tableau II. Les xénobiotiques y sont classés dans l'ordre alphabétique.

La définition suivante du criblage toxicologique est proposée. Le terme criblage toxicologique recouvre une approche analytique récente très puissante (figure 1). Elle associe un chromatographe, un détecteur et un système informatique de traitement des données. Le chromatographe a pour fonction de séparer et de purifier les constituants présents dans un échantillon biologique. Cette séparation est basée sur des interactions physico-chimiques entre les composés de l'échantillon, la colonne chromatographique (phase stationnaire) et un fluide (gazeux ou liquide selon le type de chromatographie). Ce fluide en traversant la colonne entraîne les composés de l'échantillon. L'arrivée des composés dans le système de détection génère un signal complexe. Ce signal constitue la base de l'identification des molécules (spectres).

Le criblage toxicologique fait essentiellement appel à la chromatographie gazeuse (CG) ou à la chromatographie liquide (CL). Dans le cas de la CG, ou le fluide est gazeux, les xénobiotiques à analyser doivent pouvoir être volatilisés facilement ou éventuellement, avec l'aide d'une réaction de dérivation préalable. Dans le cadre du criblage toxicologique, la seule détection des composés en sortie de colonne n'est pas suffisante pour leur identification. C'est pourquoi, on associe soit un détecteur de type spectromètre de masse à la CG et la CL (CG/SM, CL/SM) soit un détecteur ultra-violet, (souvent à barrettes de diodes), pour la CL (CL/BD). L'étape suivante est représentée par la comparaison, à l'aide de logiciels dédiés, des spectres des composés détectés dans l'échantillon aux spectres enregistrés dans une bibliothèque de référence. Cette bibliothèque est constituée, selon les systèmes, d'environ 400 à 600 spectres de médicaments, de certains métabolites médicamenteux et de divers autres toxiques. Ainsi, lors d'un seul cycle opératoire,

un tel système analytique à la capacité de détecter des stupéfiants ou des médicaments présents dans l'échantillon biologique, parmi plusieurs dizaines de classes médicamenteuses (antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, benzodiazépines, phénothiazines, antalgiques, anesthésiques locaux, hypoglycémisants, antiépileptiques, stupéfiants, antihistaminiques, bêta-bloquants,....).

Plus récemment, la technologie de la spectrométrie de masse en tandem (CG/SM/SM ou CL/SM/SM) a permis des progrès considérables en toxicologie analytique. Il est aujourd'hui possible d'atteindre, une très grande spécificité et une sensibilité inégalée, avec ces appareils apparus il y a environ 10 ans. Ils sont devenus relativement simples d'utilisation et permettent d'obtenir des résultats rapidement. Très schématiquement le principe est le suivant. Deux spectromètres de masse (SM) sont couplés entre eux d'où le nom de spectrométrie de masse en tandem (SM/SM). Le premier spectromètre de masse sépare les ions issus de l'ionisation des molécules d'intérêt, le second les analyse. Le temps nécessaire à la réalisation d'un criblage toxicologique peut être estimé actuellement à environ deux heures en prenant en compte la totalité de l'analyse : la phase pré-analytique (centrifugation des prélèvements, phase d'extraction), l'analyse chromatographique proprement dite, et la phase d'interprétation biologique. L'implication du biologiste dans cette phase analytique est double : s'assurer de la qualité de l'analyse et procéder à l'interprétation critique des résultats obtenus à l'aide des logiciels de traitements des données. L'ensemble du processus est illustré sur la figure 1.

Les méthodes de criblage toxicologique peuvent aller au-delà de l'identification de molécules médicamenteuses ou des toxiques présents dans l'échantillon. En effet, elles peuvent également permettre une estimation des concentrations voir une quantification précise des composés. Ces niveaux d'exigences croissants en termes de réponses sont à définir au sein de chacun des laboratoires de toxicologie, en fonction d'une quantification du composé, des attentes des cliniciens, et des capacités des laboratoires (temps techniciens, encadrement biologique,...). La liste présentée dans le tableau I a été proposée dans ce but.

Le criblage toxicologique n'est disponible actuellement que dans un nombre limité de laboratoires en France, en raison des coûts d'investissement et des qualifications nécessaires, à la fois pour les techniciens et les biologistes. Toutefois, les laboratoires de centres hospitaliers universitaires et quelques laboratoires régionaux disposent des équipements nécessaires. Ces structures sont souvent en mesure de répondre aux besoins des hôpitaux périphériques de plus petite taille. Des conventions et des procédures sont utiles, afin de formaliser des coopérations, en vue d'obtenir une disponibilité optimale pour la réalisation de ces examens spécialisés.

## Discussion

Un rapport d'experts, fait à la demande de l'Afssaps, a permis de donner une définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse [17].

Dans le cadre de cette définition, le groupe a proposé l'ajout de cinq molécules ou familles pharmacologiques dans la liste des toxiques présentant un potentiel de gravité : dextropropoxyphène (bien que sa commercialisation soit arrêtée depuis 2011), inhibiteurs calciques, inhibiteurs de recapture spécifiques de la sérotonine (IRSS), opioïdes de synthèse et zolpidem, zopiclone en raison de la fréquence relative des situations d'intoxication grave rencontrées. D'autre part quelques marqueurs biologiques utiles ont été rajoutés :

- kaliémie pour les intoxications aux antidépresseurs tricycliques,
- glycémie pour celles aux inhibiteurs calciques,
- créatinine pour celles aux digitaliques,
- taux de prothrombine et transaminases pour celles aux sels de fer,
- insuline dans ses mésusages,
- cétonurie pour l'intoxication par l'isopropanol,
- créatininémie et natrémie pour les intoxications par le lithium,
- bilan d'hémolyse intravasculaire en cas d'intoxication par certains méthémoglobinisants,
- phosphorémie pour les intoxications par pesticides organophosphorés,
- kaliémie et glycémie pour l'intoxication aux salicylés,
- natrémie pour celles provoquées par les amphétamines.

Un des éléments les plus innovants, dégagé dans ce travail, porte sur l'accord de dix-neuf molécules ou examens marqueurs de toxicité qui ont été retenus pour le niveau de délai de réalisation le plus court (délai 1). A priori, la majorité, voire la totalité des laboratoires hospitaliers doivent être en mesure de répondre à cette recommandation. Pour les examens plus spécialisés ou plus rares, correspondant au délai de réponse compris entre quatre et vingt-quatre heures, la plupart des laboratoires de toxicologie des centres hospitaliers universitaires et les laboratoires de grands hôpitaux régionaux devraient être en capacité de l'appliquer. Bien évidemment, plus le délai de réponse sera court, meilleur sera le service rendu au patient.

Concernant l'indication du criblage toxicologique, les cliniciens se sont montrés réservés sur l'utilisation systématique de ce type d'examen et proposent une réponse selon les situations cliniques (voir l'encadré 1, point 4 des recommandations). Les échanges au niveau du groupe de travail ont montré la diversité des pratiques professionnelles qui sont exercées dans les centres hospitaliers. D'une manière plus générale, il existe un écart important entre le potentiel analytique des techniques de criblage actuelles et leur utilisation par les toxicologues cliniciens. La raison en est certainement un déficit d'information et/ou de communication de la part des toxicologues analystes. Par conséquent, il a été convenu qu'un protocole d'étude prospective sera formalisé afin de répondre à deux questions : i) quel est le bénéfice pour le patient de la mise en œuvre plus systématique des techniques de criblage dans les intoxications graves ? ii) quelles sont, en priorité, les familles pharmacologiques qui nécessitent un criblage quantitatif utile aux patients ? Une hiérarchisation des priorités pourrait, fort utilement,

se dégager à la suite des résultats du protocole qui seront obtenus.

En ce qui concerne les conditions pré-analytiques à respecter pour les examens, que ce soit en toxicologie médicale ou médico-légale, il n'y a aucun changement par rapport aux recommandations de 2003 [1-3]. Il nous semble cependant que ces recommandations ont besoin, dans le cadre de l'accréditation, de s'appuyer plus systématiquement sur des études formelles.

## Conclusion

Des praticiens de terrain connaissant bien la toxicologie : biologistes d'horizons variés, médecins urgentistes, réanimateurs et médecins des centres antipoison ont mis en commun leur expérience pratique pour la réactualisation des examens de toxicologie utiles pour la prise en charge d'une intoxication grave. Les échanges entre les participants ont été très riches et les débats entre biologistes et cliniciens constructifs. Cette méthode de travail s'est révélée particulièrement fructueuse. Il est nécessaire qu'elle soit reproduite dans chaque hôpital en s'appuyant sur les documents qui sont proposés dans cet article. En effet, ces documents mis à jour ou élaborés par le groupe, permettent de livrer l'essentiel des informations utiles à la fois au clinicien et au biologiste généraliste.

Lorsque ceux-ci sont confrontés à une situation d'urgence, ils peuvent ainsi disposer des premières informations actualisées indispensables pour une prise en charge optimale des patients. Le groupe a respecté son engagement de 2003, d'une mise à jour de ces documents en fonction des évolutions de la toxicologie analytique et des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des patients victimes d'intoxication. En complément, au plan méthodologique, ces éléments doivent aider les biologistes dans leur démarche d'accréditation selon la norme ISO 15189. En effet celle-ci revêt un caractère obligatoire qui sera opposable au 1<sup>er</sup> novembre 2016.

## Références

1. Goullé JP, Lhermitte M, Bartoli M, Boyer JC, Capolaghi B, Charlier C, Danel V, Desch G, Feuillu A, Flouvat B, Mathieu D, Nisse P, Sadeg N, Szymanowicz A. Biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves. Symptomatology clinique et toxique. Le prélèvement conservatoire. Ann Biol Clin. 2003; 61: 421-433.
2. Goullé JP, Lhermitte M, Bartoli M, Boyer JC, Capolaghi B, Charlier C, Danel V, Desch G, Feuillu A, Flouvat B, Mathieu D, Nisse P, Sadeg N, Szymanowicz A. Biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves. Symptomatology clinique et toxique. Le prélèvement conservatoire. Infotox 2002; 16 : 1-12.
3. Goullé JP, Lhermitte M, Bartoli M, Boyer JC, Capolaghi B, Charlier C, Danel V, Desch G, Feuillu A, Flouvat B, Mathieu D, Nisse P, Sadeg N, Szymanowicz A. Biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves. Symptomatology clinique et toxique. Le prélèvement conservatoire. Ann Tox Clin. 2003; 3:

208-220.

4. Goullé JP, Lacroix C. L'analyse toxicologique à l'aube du 3<sup>e</sup> millénaire. Ann Biol Clin. 2001; 59: 605-612.
5. Mégarbane B, Baud F. Intoxications aiguës médicamenteuses. Encycl Med Chir Toxicol Pathol Prof. 2002; 16-001-G-10: 1-31.
6. Danel V. Actualité des traitements en toxicologie. 9<sup>e</sup> Congrès annuel de la société française de toxicologie analytique. La Clusaz, 12-16 mars 2001.
7. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. Rev Prat. 2008; 58: 825-831.
8. Documents consultés sur le site Office Français des drogues et toxicomanies : [www.drogues.gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr) le 10 octobre 2011.
9. Chamayou J. Les dangers du Haschich : les dernières découvertes scientifiques sur le cannabis. Thèse de Médecine. Rouen, 2002.
10. Document consulté sur le site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007163> le 10 octobre 2011.
11. Document consulté sur le site <http://www.laurent-mucchielli.org/index.php?post/2011/11/18/Rapport-annuel-2011-de-l-OEDT-sur-la-droque-en-Europe> le 10 octobre 2011.
12. Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Analyse toxicologique en urgence. In Danel V et Mégarbane B. Eds. Urgences toxicologiques de l'adulte. Rueil-Malmaison. Arnette. 2009: 32-37.
13. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F, Groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Rev Prat. 2008; 58(8):871-881.
14. Alapat PM, Zimmerman JL. Toxicology in critical care unit. Chest 2008; 133: 1006-1013.
15. Osterloh JD, Haller CA. Laboratory diagnoses and drug screening. In Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. Chapter 3. Saunders-Elsevier 4<sup>ème</sup> Eds. Philadelphia 2007: 63-80.
16. Mégarbane B, Fortin JL, Hachelaf M, au nom de la Société de réanimation de langue française. Manuel de Toxicologie en réanimation. Paris : Elsevier Masson, Collection Réanimation, 2011.
17. Document consulté sur le site [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/definition\\_criteres\\_gravite\\_2008.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/definition_criteres_gravite_2008.pdf) le
18. Labat L, Deveaux M. Immunoanalyse et toxicologie. Ann Toxicol Anal. 2009; 21(1): 1-2.
19. Brunet B, Venisse N, Papet Y, Mura P. Pertinence de l'immunochimie pour les services d'urgence hospitalière. Ann Toxicol Anal. 2009; 21(1): 37-43.
20. Vincent F, Danel V. Quelle collaboration clinico-biologique pour la prise en charge des intoxications aiguës. Ann Toxicol Anal. 2000; 12(4): 267-273.
21. Heyerdahl F, Hovda KE, Bjornaas MA, Brors O, Ekerberg O, Jacobsen D. Clinical assessment to laboratory screening in acutely poisoned patients. Hum Exp Toxicol. 2008; 27: 73-79.
22. Gennai S, Saviuc P, Carpentier F. Difficultés diagnostiques d'une intoxication médicamenteuse aiguë volontaire. Journal Européen des Urgences. 2009; 22(2): 55-57.

Conflit d'intérêt : tous les membres du groupe déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

**Tableau I : caractéristiques des 55 examens toxicologiques utiles dans les intoxications aiguës : délai de réalisation : 1 = en urgence, disponible en moins d'1 heure 24 h/24, 2 = disponible dans les 24h, 3 = selon les disponibilités du laboratoire : intérêt scientifique ou cadre médical**

N°	Toxique incriminé	Principaux symptômes	Méthode d'identification et/ou dosage	Marqueurs biologiques utiles	Type de prélèvement	Remarques	Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient	Suivi toxicocinétique	Délai de réalisation:
1	Acide Valproïque	Dépression SNC Convulsions, acidose lactique, hépatotoxicité, syndrome de Reye	Dosage par IA	1. TP, INR 2. Enzymes hépatiques 3. Ammoniémie 4. pH, lactates	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Valproamide et divalproate de sodium : attention aux formes retard	Oui (pas de toxicité métabolique grave pour des concentrations <850 mg/l)	oui	1
2	Aluminium	Encéphalopathie des dialysés	Spectrophotométrie d'absorption atomique			Baisse des facteurs en 24h, maximum entre 48 à 72 h. Retour aux valeurs de base à 1 semaine. Superwarfarines et chlorophacimone, dépression des facteurs sur plusieurs mois. Kaskadil (PPSB) si syndrome hémorragique grave	Oui	oui	2
3	Anticoagulants AVK raticides	Hémorragies	Recherche par CLLHP	1. TP, INR 2. facteurs II, VII, IX, X.	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube citrate sans gel		non sauf exception	Inutile	2
4	Antidépresseurs Tricycliques	Encéphalopathie anticholinergique, convulsions, cardiotoxicité avec effet stabilisant de membrane, hypotension artérielle, choc	Recherche par IA Confirmation et dosage par CLLHP	Kaliémie	Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Mauvaise valeur prédictive des risques cardiovasculaires	Non sauf exception (si souhaite de comprendre une interaction médicamenteuse ou une vulnérabilité) + penser à doser les métabolites actifs	Inutile	1 si recherche 2 si dosage ou criblage
5	Antidépresseurs non Tricycliques et non IRSS	Encéphalopathie anticholinergique, convulsions, cardiotoxicité avec effet stabilisant de membrane (pour certains)	Recherche et dosage par CLLHP	Kaliémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Non mis en évidence par la recherche d'Antidépresseurs Tricycliques en IA	Non sauf exception	Inutile	2
6	Antipsychotiques classiques (butyrophénones, phénothiazines, thioxanthènes) Antipsychotiques atypiques (ariprazole, clozapine, olanzapine, ...)	Dépression SNC, convulsions, syndrome antiparkinsonien ou anticholinergique (pour certains), cardiotoxicité à fortes doses (pour certains)	Recherche et dosage par CLLHP		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Phénothiazines positivement fausement le dépistage d'antidépresseurs tricycliques	Non sauf exception	Inutile	2
7	Antirouilles HF (acide fluorhydrique) Acide oxalique	Convulsions Troubles rythme/conduction Troubles digestifs	Recherche par CLLHP	Ca, Mg, pH, K	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné	Calcémie pour le suivi du traitement Dosage de F pour évaluer la gravité	Non sauf exception	inutile	2



13	<b>Chloralose</b>	Dépression SNC Myoclonies, convulsions Etat de mort apparente	Recherche réaction de Fujwara Confirmation et dosage par CG		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel Urine prélevée sur tube sec sans conservateur	Réaction non spécifique pour la recherche Dosage indispensable si pour diagnostic de mort cérébrale	Recherche non Dosage non sauf exception	Inutile	2 pour recherche 3 pour dosage
14	<b>Chloroquine Hydroxy-chloroquine</b>	Hypotension artérielle Trouble rythme/conduction Elargissement complexe QRS Arrêt circulatoire	Dosage par CLHP	Kaliémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel : préférer dosage sur sang total à plasma	Indice de gravité utile au début (t1/2 : 2-6 j) risque décès faible si <10 mg/L, élevé si >10 mg/L majeur si >20 mg/L Risque corrélié à l'hypokaliémie K<2 mmol/L en faveur du diagnostic de l'intoxication	Oui (valeur pronostique)	Inutile (sauf intoxication massive)	2
15	<b>CO</b>	Céphalées Troubles digestifs Perte de connaissance Dépression SNC Hypoxie anoxie Insuffisance coronarienne	Spectrophotométrie	% carboxyhémoglobine (HbCO)	Sang artériel ou veineux ou capillaire sur seringue ou tube hépariné le plus tôt possible dès la prise en charge	Résultats à interpréter en fonction du tabagisme, du délai depuis la fin de l'exposition et de la quantité d'oxygène reçue. Si intoxication certaine : oxygénothérapie immédiate	Oui, HbCO>20% généralement toujours symptomatique	Inutile	1
16	<b>Colchicine</b>	Troubles digestifs Syndrome cholériforme Hypotension artérielle, choc, cardiotoxicité Insuffisance médullaire Alopécie	Dosage CLHP	1. TP, INR, plaquettes, NFS 2. pH, bicarbonates 3. ALAT ASAT 4. BNP, troponine	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	TP<20% ou leucocytose >18000 au cours des 48 h sont des signes de gravité	Non sauf exception	Inutile	3
17	<b>Cyanures</b>	Dépression SNC Dépression respiratoire, polypnée ou bradypnée, hypoxie/anoxié Hypotension artérielle Arrêt circulatoire	Dosage colorimétrique ou CLHP ou CG	1. Lactates 2. Gaz du sang	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel (veineux, artériel ou capillaire)	Intoxication avérée si lactates>10 mmol/L (fumées d'incendie) ou 8 mmol/l (CN pur) correspondant à CN>1 mg/LCN>2,7 mg/L, risque de décès. Importance du prélèvement précoce. Suivi de l'évolution par le dosage des lactates. Dosage de la cyanocobalamine	Non sauf exception	Inutile	3



18	<b>Dextropropoxyphène</b> (commercialisation arrêtée en 2011)	Dépression SNC, convulsion, syndrome opioïde, cardiotoxicité avec effet stabilisant de membrane	Recherche par IA	kaliémie	Urine prélevée sur tube sec sans conservateur	Non mis en évidence par la recherche opiacés en IA	Non sauf exception	Inutile	2
19	<b>Digoxine</b>	Troubles digestifs Troubles rythme/conduction Confusion (chez le sujet âgé)	Dosage par IA	Kaliémie, créatinine	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	K>4.5 mmol/L, âge >55 ans, sexe masculin, ATD cardiovasculaires Trouble de conduction a-v sont des facteurs aggravants Après injection de Fab, risque d'interférences Inutile après l'administration d'anti corps Fab antidigoxine car nécessité de mesurer la fraction libre	Oui pour le diagnostic de surdosage et pour le calcul des doses d'antidote ; mais pas de valeur prédictive du risque cardiaque	Inutile (sauf intoxication massive ou après neutrasat ion en présence d'une insuffisance rénale anurique)	1
20	<b>Ethanol</b>	Ebriété dépression SNC Hypotension artérielle Hypothermie	Dosage par enzymologie ou par CG	Glycémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Indispensable si diagnostic de mort cérébrale	Si ivresse pathologique ou compliquée	Inutile	1
21	<b>Ethylène glycol</b>	Ebriété (modérée) polyonée dépression SNC Convulsion Insuffisance rénale aiguë	Dosage par enzymologie ou CG	1. pH, bicarbonates, calcium 2. Trou anionique, lactates Trou osmolaire 3. Créatinine	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Acidose métabolique avec trou anionique Dosage ac glycolique et ac oxalique par enzymologie Rechercher le métabolite (acide glycolique) ou cristaux d'oxalate de calcium urinaire en cas de prélèvement tardif	Oui	A discuter (pour indiquer la réadmission de l'antidote ou confirmer l'épuration complète en cas d'EER)	2
22	<b>Fer</b>	Troubles digestifs Lésion digestives caustiques Hypotension artérielle Insuffisance rénale aiguë	Dosage colorimétrique	Glycémie Leucocytose, pH, lactate, urée, créatinine, TP, ASAT-ALAT	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel		Oui (mais faible valeur pronostique; préférer la dose ingérée)	Inutile	1
23	<b>Héparine et dérivés</b>	Hémorragies	Héparinémie	1. TCA2.NFP	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube citraté		Oui	Oui	1
24	<b>Hypoglycémiant Biguanides (metformine)</b>	Malaise, Perte de connaissance, troubles digestifs Hypotension, choc, défaillance multiviscérale Insuffisance rénale aiguë	Recherche et dosage par CLHP	1. pH - bicarbonates, trou anionique - Lactates 2. TP, INR, créatininémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Acidose lactique généralement importante chez un diabétique non insulinodépendant à la suite d'une pathologie intercurrente (sepsis)	Oui pour la metformine + guide durée EER	Inutile	2

25	<b>Hypoglycémiant Sulfamides hypoglycémiant Glinides</b>	Hypoglycémie, dépression SNC Perte de connaissance Convulsion	Recherche et dosage par CLHP	Glycémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	valeur pronostique pour la vérapamilémie; métabolites actifs (norvérapamil) Diagnostic différentiel entre insulinoforme et hypoglycémie facite par administration exogène d'insuline par le dosage simultané d'insuline et peptide C	Non sauf exception	Inutile	3
26	<b>Inhibiteurs calciques</b>	hypotension artérielle, choc Trouble rythme/conduction Arrêt circulatoire	Dosage CLHP, CPG	Glycémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel		Oui	Inutile	2
27	<b>Insuline</b>	Hypoglycémie dépression SNC Perte de connaissance Convulsions	Dosage par IA	Insuline Glycémie Kalémie Peptide C	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel		Non sauf exception	Inutile	3
28	<b>IRSS (Venlafaxine ...)</b>	Somnolence, convulsions, myoclonies, syndrome sérotoninergique tachycardie, hypotension hyponatrémie	Recherche et dosage par CLHP	Natrémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Attention aux formes LP de venlafaxine avec toxicité décalée par rapport à l'admission (dosage alors intéressant pour déterminer le pic)	Non sauf exception	Inutile sauf exception (ingestion massive de venlafaxine LP)	2
29	<b>Isopropanol</b>	Ebriété Dépression SNC	Dosage par CPG	Osmolarité Cétonurie (bandelette)	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube ou seringue hépariné sans gel		Non sauf exception	Inutile	2
30	<b>Lithium</b>	Dépression SNC Tremblements, myoclonies	Dosage par spectrométrie de flamme ou colorimétrie ou potentiométrie	créatininémie, natrémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné de sodium sans gel	Attention Ne pas prélever sur héparinate de lithium Attention aux formes retard, lithium intrathyrocytaire d'intérêt discutable Mauvaise corrélation entre la lithémie et la gravité clinique	Oui	A discuter (ingestion massive, insuffisance rénale aiguë, EER, ..)	1
31	<b>Méprobamate (arrêt de commercialisation de mépronizine et équival comprimés au 10/01/2012 (AFSSAPS))</b>	Dépression SNC Hypotension artérielle, choc Etat de mort apparente	Dosage par CPG ou colorimétrie		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Dosage indispensable si diagnostic de mort cérébrale	Non sauf exception Oui en réanimation	A discuter (si formes massives, absorption digestive prolongée)	2

32	<b>Mercure</b>	Syndrome dysembriologique Insuffisance rénale Dépression SNC	Spectrophotométrie d'absorption atomique	1. pH, bicarbonates, 2. Trou anionique, Lactates Trou osmolaire Méthémoglobine en %d'Hb totale, en cas de risque d'hémolyse intravasculaire (selon les toxiques): haptoglobine, LDH, ASAT, bilirubine	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Mercur sur sang total Mercur urinaire	Non sauf exception	A discuter	2
33	<b>Méthanol</b>	Ebriété, polygnée, dépression SNC, troubles visuels, convulsions	Dosage par enzymologie ou par CG		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Rechercher le métabolite (acide formique) en cas de prélèvement tardif	Oui	A discuter	2
34	<b>Méthémoglobinisants</b>	Cyanose, Troubles respiratoires Hypoxie/anoxie	Dosage spectrophotométrique de méthémoglobine		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube ou seringue hépariné sans gel		Oui pour le dosage de méthémoglobine Non sauf exception pour les méthémoglobinisants	A discuter	1
35	<b>Méthotrexate</b>	Troubles digestifs, Insuffisance médullaire	Dosage IA, EMIT, HPLC	NFS, plaquettes	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube ou seringue hépariné sans gel		Oui	A discuter	2
36	<b>Opioides de synthèse fentanyl, tramadol,</b>	Dépression SNC, syndrome opioïde, convulsions	Recherche et dosage par CLHP ou CG		Urine prélevée sur tube sec sans conservateur	Non mis en évidence par la recherche opiocés en IA	Non sauf exception	Inutile	2
37	<b>Organophosphorés (pesticides et neurotoxiques)</b>	Syndrome muscarinique, Dépression SNC Syndrome nicotinique	Dosage par CLHP	Cholinestérases sériques et érythrocytaires Phosphore plasmatique	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Différencier pesticides organophosphorés et pesticides carbamates	Non sauf exception	Inutile	2 (Choline- estérase) 3 (Organo- phosphorés)
38	<b>Paracétamol</b>	Troubles digestifs Hépatite cytolytique aiguë, insuffisance hépatique	Dosage par IA	1. TP, INR2, ASAT - ALAT, Iono, pH, lactate	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Dosage au moins 4 heures après l'ingestion de Rumack ou calcul de la demie vie.	Oui	Inutile (sauf ingestions massives, ralentisse- urs du transit, terrain particulier )	1
39	<b>Paraquat (retiré du commerce)</b>	Troubles digestifs Hypotension artérielle Œdème pulmonaire Hypoxie/anoxie Défaillance multiviscérale	Recherche par le test au difthionite dans le liquide gastrique, les selles ou les urines Dosage par CLHP	Urée, créatinine, ASAT, ALAT, TP, INR	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Courbes pronostiques de P roudfout (sang >2 mg/L à H+4) et Scherrmann (urines >0,5 mg/L) = risque de décès	Oui	A discuter	2
40	<b>Phénobarbital</b>	Dépression SNC Dépression respiratoire Hypothermie	Dosage par IA		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Dosage indispensable si diagnostic de mort cérébrale	Oui	Oui	1
41	<b>Phénytoïne</b>	Dépression SNC Convulsion Cardiotoxicité	Dosage par IA		Sang prélevé le plus précocement		Non sauf exception	Inutile	2

42	<b>Plomb</b>	Douleurs abdominales, constipation Encéphalopathie	Dosage par spectrophotométrie d'absorption, torche à plasma	Acide delta-aminolévulinique (u) Protoporphyrine zinc (sang)		OUI car c'est sur la plombémie que se décide la chélation	Inutile	2
43	<b>Salicylés</b>	Troubles digestifs Dyspnée/polypnée Bourdonnements d'oreille, Dépression SNC, Convulsions Déshydratation, insuffisance rénale aiguë	Dosage colorimétrique, ou par IA, HPLC	Gaz du sang, Kaliémie, Glycémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Oui (valeur pronostique, indication d'EER)	A discuter	1
44	<b>Solvants Chlorés</b>	Dépression SNC Troubles rythme/conduction Hypertension artérielle	Recherche réaction de Fujiwara (trichlo et perchloréthylène) Dosage par CG		Urine prélevée sur tube sec sans conservateur	Réaction non spécifique Mise en évidence des métabolites dans les urines	Inutile	2
45	<b>Théophylline</b>	Syndrome adrénérgique Convulsions Trouble du rythme	Dosage par IA	Kaliémie	Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Bonne valeur pronostique	Inutile	1
46	<b>Thiopental</b>	Dépression SNC Dépression respiratoire Hypothermie Etat de mort apparente	Dosage par CLHP ou CG		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Dosage indispensable si diagnostic de mort cérébrale	Oui	2
47	<b>Zolpidem, Zopiclone</b>	Dépression SNC, Dépression respiratoire (obstruction des voies aériennes supérieures)	Recherche et dosage par CLHP		Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Non mis en évidence par la recherche de benzodiazépines en IA	Inutile	2
	<b>Stupéfiants :</b>							
48	<b>Amphétamine, méthamphétamine, ecstasy (MDMA, MDA)</b>	Mydriase, Troubles cardiaques, Dépression SNC, Agitation, convulsions, Hyperthermie, Déshydratation	Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CG (s)	Natrémie	Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Risque de faux positif avec les anorexigènes, l'éphédrine Nouvelles amphétamines non détectées	Inutile	1
49	<b>Cannabis</b>	Euphorie/angoisse/confusion Hypotension orthostatique Hyperhémie conjonctivale	Recherche par IA (u) Dosage par CG (s)		Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Risque de faux positif avec AINS	Inutile	1
50	<b>Cocaïne</b>	Mydriase, Troubles cardiaques, Dépression SNC, Agitation, convulsions	Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CG (s)		Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel	Nombreux métabolites actifs: cocaéthylène si co-consommation d'éthanol	Inutile	1

51	Opiacés morphine, codéine, codéthyline, pholcodi- ne, 6 mono-acétyl morphine (héroïne), dihydrocodéine	Myosis, dépression SNC, bradypnée, dé- pression respiratoire	Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CG (s)		Urine prélevée sur tube sec sans conserva- teur Sang prélevé le plus précoco- ment possible sur tube hépari- né sans gel	Opioides de synthèse non reconnus bupre- norphine dextropro- poxiphène, fentanyl, méthadone, tramadol ....	Oui (recherche) Non sauf excep- tion (dosage)	Inutile	1
52	Buprénorphine	Myosis, dépression SNC, bradypnée, dé- pression respiratoire	Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CG (s)		Urine prélevée sur tube sec sans conserva- teur Sang prélevé le plus précoco- ment possible sur tube hépari- né sans gel	Non mis en évidence par la recherche opia- cés en IA, métabolite (norbuprénorphine) toxique	Oui (recherche) Non sauf excep- tion (dosage)	Inutile	2
53	Méthadone	Myosis, Dépression SNC, bradypnée, Dé- pression respiratoire	Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CG (s)		Urine prélevée sur tube sec sans conserva- teur Sang prélevé le plus précoco- ment possible sur tube hépari- né sans gel	Non mis en évidence par la recherche opia- cés en IA	Oui (recherche) Non sauf excep- tion (dosage)	Inutile	2
54	LSD	Confusion, délire	Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CG (s)		Urine prélevée sur tube sec sans conserva- teur Sang prélevé le plus précoco- ment possible sur tube hépari- né sans gel		Oui (recherche) Non sauf excep- tion (dosage)	Inutile	3
55	GHB (GBL : précur- seur)	Coma, dépression respi- ratoire	Recherche et dosa- ge par CG		Sang prélevé le plus précoco- ment possible sur tube EDTA	La GBL n'est jamais retrouvée car trop rapidement métaboli- sée <i>in corpore</i> en GHB	Non sauf excep- tion (coma inexplic- qué, soumission chimique)	Inutile	3

**Tableau II : Principaux traitements et antidotes** (DCI = dénomination commune internationale)

Toxiques ou médicaments	Traitements ou Antidotes	
	Principe actif / DCI	Nom commercial
Acide acétylsalicylique, phénobarbital	Bicarbonate de sodium (diurèse alcaline )	Bicarbonate de sodium en solution inj. <u>isotonique</u>
Acide fluorhydrique, fluorure d'ammonium, fluorures, acide oxalique (ex: antirouille, produits décapants..) Inhibiteurs calciques	Calcium	Chlorure ou gluconate de calcium (amp.inj.)
Acide valproïque	L-carnitine	Lévocabril®
Amanite phalloïde	Silibinine	Légalon SIL® (ATU) (Silylmarine = silybine +silydianine+silychristine)
Arsenic, sels d'or, mercure, métaux lourds ( plomb...)	Dimercaprol	BAL®
Atropine, belladone, datura, scopolamine	Physostigmine	Anticholium®
AVK et raticides de type AVK	Phytomenadione et/ou PPSB	Vitamine K1 et/ou Kaskadil®
Benzodiazépines	Flumazénil (attention aux contre-indications)	Anexate®
Bêta-adrénergiques (ex: théophylline, thyroxine, trichloréthylène...) avec signes d'hyperadrénergie	Propranolol	Avlocardyl®
Bêta-bloquants	Dobutamine, adrénaline  Isoprénaline (antidote spécifique à préférer pour le sotatol en raison de l'allongement du QT et du risque de torsade de pointe ; mais risque de vasoplégie)  Glucagon	Dobutex®  Isuprel®  Glucagen®
Bloqueurs des canaux sodiques ou toxiques avec effet stabilisant de membrane (ex : antidépresseurs tricycliques, chloroquine, dextropropoxyphène, ..)	Bicarbonate de sodium	Bicarbonate de sodium en solution injectable molaire
Bromures, lithium	Chlorure de sodium	Solutés ou ampoules inj. de chlorure de sodium
Chloroquine, toxiques convulsivants	Diazépam	Valium® ou diazépam générique (Renaudin)
Cuivre (+/- nombreux métaux lourds : Pb, Fe, Hg, Zn, As)	D-pénicillamine	Trovolol®

Cyanures	Hydroxocobalamine, EDTA dicobaltique (plus toxique que l'hydroxocobalamine)	Cyanokit® Kelocyanor®
Digitaliques (digoxine, Laurier rose, Digitale pourpre)	Fragments Fab d'ac.anti-digitaliques	DIGIFAB® 40mg Digibind®
Fer, aluminium	Desféroxamine	Desféral®
Héparine et dérivés	Sulfate de protamine	Protamine Choay®
Insuline, sulfamides hypoglycémiants	Glucose Glucagon	Solutés injectables de glucose
Isoniazide (INH) , gyromitre (champignon)	P y r i d o x i m e (chlorhydrate)	Bécilan®, Vitamine B6, Pyridoxime.....
Lidocaïne et autres anesthésiques locaux de type amide ou lipophiles A tester pour certains cardiotoxiques (bupropion, vérapamil, imipramine, ..)	Emulsion lipidique	Intralipide® Médialipide®.....
Mercure, plomb, arsenic	DMSA : acide 2,3-dimercaptosuccinique / Succimer	Succicaptal®
Méthanol, éthylène glycol (...glycols)	4-méthylpyrazole ou éthanol	Fomépipzole AP-HP®
Méthémoglobinisants	Chlorure de Méthylthioninium (Bleu de méthylène)	Méthylthioninium chlorure Proveblue® (amp.inj.)
Méthotrexate et antifoliques	Acide folinique Glucarpidase	Folinate de calcium® Voraxaze® (ATU)
Monoxyde de carbone (CO), cyanures	Oxygénothérapie normo ou hyperbare selon la sévérité ou le terrain	Oxygène médical
Opioides	Naloxone,	Narcan® Nalone®
Organophosphorés et autres anticholinestérasiques : carbamates	Atropine, Pralidoxime (contre-indiqué si carbaryl et inutile avec carbamates anticholinestérasiques)	Sulfate d'atropine . Contrathion®
Paracétamol (nomogramme de Rumack), sels d'argent et de mercure	N-acétylcystéine	Fluimucil® ou Acétylcysteine générique
Plomb , sels de plomb, cadmium , cobalt	EDTA / Calcitétracémate disodique	Calcium édétate de sodium® SERB
Sulfamides hypoglycémiants	Glucose, Octréotide	Sandostatine® ou octréotide générique
Syndrome malin des neuroleptiques	Dantrolène	Dantrium®
Thallium, césium	Ferricyanure ferrique / hexacyanoferrate ferrique (Bleu de Prusse)	Radiogardase®
Toxines botuliques (Botulisme : Clostridium Botulinum)	Immunsérums anti toxines botuliques équines de types A, B et E	Botulism antitoxin Behring® (ATU) Solution pour perfusion
Venin de vipères	Immunoglobulines anti-venin de vipères	Viperfav®

1- L'approche clinique, incluant l'anamnèse, l'examen clinique (recherche de toxidromes), l'électrocardiogramme et une biologie de base minimale sont indispensables et le plus souvent suffisants dans la démarche de mise en cause d'un toxique. Par conséquent, l'analyse biologique prévaut sur l'analyse toxicologique car elle permet d'évaluer rapidement la sévérité de l'intoxication [5, 12, 13].

2- Le diagnostic d'intoxication ne peut être retenu que si toute cause non toxique a été formellement éliminée

3- Les examens toxicologiques ont évolué. Après l'approche immunologique utilisant la reconnaissance par un anticorps d'une molécule ciblée ou d'une classe de molécules [18, 19], il est de plus en plus possible d'utiliser l'approche séparative de la chromatographie gazeuse ou liquide, cette dernière associée à une détection par spectrométrie de masse ou d'absorption UV permet de séparer, d'identifier et de quantifier un large éventail de molécules (criblage toxicologique).

4- Le criblage toxicologique doit être mis en œuvre que pour les patients dont l'évolution clinique et les examens complémentaires sont incompatibles avec l'anamnèse et le toxidrome initial notamment en cas de défaillance cardio-circulatoire ou de coma inexplicables, ce d'autant plus s'il existe des convulsions.

5- Le dialogue est indispensable entre le clinicien et le biologiste, notamment pour établir une liste d'examens toxicologiques à effectuer en urgence, dans des délais compatibles avec les guides de pratiques cliniques ; de même, il est souhaitable, lors de la demande d'examen de toxicologie que le médecin communique avec le biologiste sur la situation clinique du patient, les produits suspects ingérés, le traitement habituel du patient et celui mis en place dans sa prise en charge actuelle [20].

6- Toute demande doit être sélective, motivée et accompagnée de données cliniques pertinentes. Le choix peut être orienté par les toxidromes et les éventuelles perturbations biologiques. Les dosages ciblés de toxiques ont pour objet de :

- Confirmer une intoxication suspectée (ex : paracétamol, digoxine, ..).
- Exclure une hypothèse toxique : diagnostic différentiel (ex : surdosage par un antiépileptique en cas de coma, ..)
- Evaluer la gravité, déterminer le pronostic et guider le traitement dans le cas d'une intoxication avérée (ex : paracétamol, acide valproïque, flécaïne, vérapamil, paraquat, ...)
- Surveiller et réévaluer le traitement (ex : acide valproïque, lithium,...)

7- Les prélèvements d'échantillons à visée conservatoire (sang et urines) doivent être systématiques dès la prise en charge du patient victime d'une intoxication (Biothèque). Leur analyse ne sera pas systématique mais dépendra du contexte et de l'évolution clinique. Dans tous les cas, il est recommandé de conserver les échantillons au moins une semaine. Les analyses réalisées dans un but médical et scientifique pour compléter le dossier du patient ne doivent pas être réalisées en urgence.

8- L'interprétation des résultats des analyses toxicologiques doit rester prudente [21]. La positivité d'un dépistage confirme l'exposition au médicament mais pas l'intoxication et n'exclut pas la prise d'un autre toxique non recherché. La négativité, quant à elle, n'exclut pas l'intoxication [22].

9- Pour l'interprétation correcte d'un résultat qualitatif ou quantitatif d'examen toxicologique, il est important de connaître les limites de la méthode utilisée (sensibilité/spécificité), la pharmacocinétique du toxique et ses effets en fonction de l'âge (pédiatrie, gérontologie) ou de certains terrains particuliers [22] ainsi que les autres molécules associées

Le recours à une méthode de référence par chromatographie couplée à une détection spectrométrique de masse doit être mis en œuvre chaque fois que nécessaire à l'initiative du biologiste et après concertation du clinicien (recherche du bénéfice pour le patient).

10- Les professionnels doivent rester à l'écoute de l'évolution des comportements des patients, de la disponibilité des produits dangereux et des progrès analytiques en toxicologie.



## 32<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail

Le 32<sup>ème</sup> congrès national de médecine et santé au travail s'est tenu à Clermont-Ferrand du 5 au 8 juin 2012. Plusieurs des thèmes traités étaient au moins partiellement toxicologiques.

Dans le cadre du thème « **Surveillance épidémiologique et vigilance en milieu professionnel** », M Le Barbier et al. ont présenté le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) et sa capacité de détection de pathologies émergentes. Le RNV3P rassemble les 32 consultations hospitalières françaises de pathologie professionnelle (et de l'environnement) et 9 services de santé au travail associés. Ce réseau rassemble les données collectées par ces différents services qui sont saisies sur un support informatique commun. Il est coordonné par l'Anses, en partenariat avec la CNAM-TS, la CCMISA, l'InVS, la SFMT et le CHU Grenoble. Les pathologies émergentes toxiques récemment détectées par le RNV3P sont : 1) des cas de pathologies respiratoires irritatives et allergiques chez des coiffeurs pratiquant le « lissage brésilien », avec un rôle causal possible de la production de formaldéhyde pendant cette opération ; 2) un cas de pneumopathie d'hypersensibilité chez une prothésiste ongulaire exposée au méthacrylate d'éthyle.

V. Bonnetterre et M Telle-Lamberton ont présenté le réseau européen MODERNET. Celui-ci rassemble des membres d'équipes universitaires et d'agences sanitaires d'une quinzaine de pays européens pour la détection de pathologies émergentes (MODERNET-Monitoring occupational diseases and new emerging risks network). Ses principaux axes de travail sont l'application de nouvelles techniques et méthodologies d'analyse des tendances temporelles des pathologies professionnelles, les méthodologies de détection de nouvelles pathologies professionnelles, l'amélioration de la qualité des données collectées sur les pathologies professionnelles et la diffusion des nouvelles connaissances sur les pathologies professionnelles.

Le programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) a présenté ses derniers résultats. Le PNSM enregistre les cas incidents de mésothéliome dans 23 départements français, concernant une population de 18 millions d'habitants, dont les caractéristiques sociodémographiques et professionnelles sont très proches de celles de l'ensemble de la population française. Une procédure standardisée de confirmation diagnostique, clinique et histologique, est mise en œuvre pour chaque cas. Selon les scénarios considérés, sur la période 1998-2008, le nombre annuel de cas incidents de mésothéliome a varié de 550 à 655 pour 100 000 chez les hommes et de 160 à 215 pour 100 000 chez les femmes. Chez les hommes, les secteurs professionnels avec les risques les plus élevés, étaient la construction et la réparation navale, ainsi que la transformation et la fabrication de produits contenant de l'amiante. Les professions les plus touchées étaient les plombiers-tuyauteurs, les tôliers-chaudronniers et les soudeurs-oxycoupeurs. La

fraction de risque de mésothéliome attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante était de 84,2 % (IC 95 % : 77,9-90,4 %).

C Paris a présenté une analyse de l'évolution des causes d'asthme professionnel entre 2001 et 2009, en utilisant les données du RNV3P. Sur cette série de 2 914 cas d'asthme en relation avec le travail (ART), il a montré une diminution significative des ART dus aux isocyanates, aux aldéhydes et au latex et dans le même temps, une augmentation de ceux associés aux produits de nettoyage, en particulier ceux contenant des ammoniums quaternaires ; la fréquence des cas rapportés d'asthme chez les coiffeurs et en particulier, celle des asthmes aux persulfates sont restées stables, pendant la période de l'étude.

Le thème « **Surveillance biométriologique en santé au travail** » a aussi apporté des informations toxicologiques d'intérêt. S Ndaw et al (INRS) ont présenté des résultats d'une étude de la contamination des personnels hospitaliers par des médicaments anticancéreux grâce au dosage du cyclophosphamide, de l'ifosfamide, du méthotrexate, du 5-fluorouracile ou de leur métabolites, dans les urines d'environ 300 salariés exposés, de 13 établissements hospitaliers. Des contaminations ont été détectées chez plus de 50 % des participants à l'étude.

A Leroyer et al (Lille) ont présenté les résultats du suivi d'une cohorte de 179 ex-salariés d'une entreprise d'affinage du plomb, après l'arrêt de l'exposition. La durée de l'exposition cumulée était de 4 à 44 ans (médiane 25 ans) ; la dernière plombémie avant l'arrêt de l'exposition était comprise entre 90 et 710 µg/L (médiane: 400 µg/L). L'arrêt de l'exposition a eu lieu au début de l'année 2003. Le suivi jusqu'en 2011 indique une décroissance de la plombémie avec une médiane de la demi-vie à 3,2 ans.

Robert GARNIER (Paris)

## LA SFTA, CHAMBERY 18 AU 21 SEPTEMBRE 2012

Le 20<sup>ème</sup> congrès de la SFTA (Société Française de Toxicologie Analytique) s'est tenu dans le centre des congrès « le manège » dans le centre historique de Chambéry. Ce XX<sup>ème</sup> congrès a débuté par un après midi réservé aux « jeunes scientifiques » qui a réuni 38 participants sous la présidence d'Elodie Saussereau. Au programme, les nouvelles drogues de synthèse et plus particulièrement les dérivés de la cathinone et les cannabinoïdes de synthèse ainsi que l'accréditation des laboratoires de pharmacotoxicologie. Une présentation riche en iconographie a fait le point sur le « Spice » en Belgique, produit dont la composition et l'importance de l'utilisation restent difficile à estimer car non détectable par les processus de dépistage de stupéfiants réalisés par la police. Le congrès en lui-même a réuni 260 participants. La première journée était réservée aux méthodes

d'analyses et à l'interprétation des résultats avec notamment 2 études présentées par Patrick MURA (Poitiers) et Alain VERSTRAETE (Gent, Belgique) sur la prévalence de l'alcool et des stupéfiants chez les conducteurs. Ont par ailleurs été abordées les problématiques liées aux dosages des nouvelles drogues de synthèse. Plusieurs présentations ont porté sur et la recherches de pesticides et leurs analyses dans les cheveux chez des professionnels. La fin de cette 1<sup>ère</sup> journée s'est terminée sur un « one man show » de Jean-Pierre ANGERS qui nous a présenté une rétrospective sur les 20 ans de congrès de la SFTA. La 2<sup>ème</sup> journée était consacrée à la toxicologie hospitalière avec la présentation de plusieurs cas cliniques. Philippe SAVIUC a fait une présentation sur les risques du baclofène lors du traitement de la dépendance alcoolique. La journée s'est terminée sur une session « exotique » portant sur la consommation de Kava, la toxicité du khat et le dosage des cyanures dans les amandes amères. La matinée du 3<sup>ème</sup> et dernier jour portait sur la toxicologie médico-judiciaire. Fait novateur, cette session était en langue de Shakespeare et les « jeunes scientifiques » ont été particulièrement présents. Au total, ce congrès fut une réussite avec plus de 50 communications orales et 31 posters affichés ont pu être lus. Le prochain congrès prévu du 11 au 14 juin 2013 à Saint Malo associera la SFTA et la STC en un seul et même congrès.

Patrick NISSE (Lille)

## NOTES DE LECTURE

### • Cadmium et mortalité cardiovasculaire.

Dans le cadre de Nhanes, la grande étude de biosurveillance de la population générale des USA, 8989 adultes âgés d'au moins 20 ans ont bénéficié de dosages de cadmium dans le sang et les urines, puis d'un suivi pendant, en moyenne, 4,8 ans. Les mortalités toutes causes confondues et par maladie cardiovasculaire ont été évaluées dans les différents percentiles de la population et celles du 80<sup>ème</sup> et du 20<sup>ème</sup> percentile ont été comparées. (*Teler-Plazza M et al Environ Health Perspect 2012 ; 120 : 1017-1022*). Les moyennes géométriques des concentrations sanguine et urinaire du cadmium dans l'ensemble de la population de l'étude était de 0,44 µg/L et 0,28 µg/g créatinine. Même à ces concentrations très faibles, il a été observé une mortalité significativement augmentée chez les individus dont la cadmiémie ou la cadmiurie étaient les plus élevées : toutes causes confondues, les risques relatifs étaient de 1,50 (IC 95 % : 1,07-2,10) et 1,52 (IC 95 % : 1,00-2,29) pour les percentiles les plus élevés de la cadmiémie et de la cadmiurie respectivement ; pour la mortalité par maladies cardiovasculaires, les risques correspondants étaient de 1,69 (IC 95 % : 1,03-2,77) et 1,74 (IC 95 % : 1,07-2,53) ; pour les maladies cardiaques, ils étaient de 1,98 (IC 95 % : 1,11-3,54) et 2,53 (IC 95 % : 1,54-4,16) et pour les maladies coronariennes de 1,73 (IC 95 % : 0,88-3,40) et 2,09 (IC 95 % : 1,06-4,13). Les parts attribuables au dépassement du 80<sup>ème</sup> percentile de la cadmiémie (0,80 µg/L) et de la cadmiurie (0,57 µg/g créatinine) étaient respectivement de 7 et 8,8 % pour la

mortalité toutes causes confondues, 7,5 et 9,2 % pour la mortalité par maladie cardiovasculaire.

• **Le diméthylamine borane (DMAB)** est un réducteur utilisé dans l'industrie chimique pour diverses synthèses et aussi pour le dépôt électrolytique de métaux, la production de divers alliages et de semi-conducteurs. C'est un agent irritant et sensibilisant, mais sa toxicité systémique est très peu documentée. En 2005-2006, une série de publications a rapporté une intoxication collective : dans une entreprise, 4 salariés ont été accidentellement exposés ; 3 d'entre eux ont été immédiatement décontaminés, le 4<sup>ème</sup> n'a pu l'être que plus d'une heure après l'exposition ; tous ont eu des sensations vertigineuses, des nausées et des vomissements ; chez le salarié décontaminé tardivement, sont également apparus un syndrome cérébelleux, une détérioration intellectuelle et une neuropathie périphérique (*Kuo HC et al. Arch Neurol 2006 ; 63 : 109-112 ; Tsan YT et al. Environ Health Perspect 2005 ; 113 : 1784-1786*). Une récente publication taïwanaise rapporte un nouveau cas d'intoxication systémique (*Liu CH et al. J Neurol Sci 2012 ; 319 : 147-151*) d'un homme de 38 ans, salarié d'une entreprise fabriquant des semi-conducteurs qui a été accidentellement exposé au DMAB (circonstances non précisées) et chez lequel sont apparues, 10 heures plus tard, une irritation oculaire et des voies aériennes supérieures, puis une confusion et une somnolence qui ont persisté les jours suivants, cependant que survenait une neuropathie sensitivo-motrice des membres inférieurs. La neuropathie périphérique a été documentée par des examens électrophysiologiques ; c'était une axonopathie sensitivo-motrice à prédominance motrice. Les tests psychométriques ont objectivé des troubles mentaux organiques, 2 mois après l'exposition : en particulier des troubles mnésiques, de l'attention et des fonctions exécutives qui ne se sont que très lentement et partiellement améliorés au cours des trois années suivantes. L'examen neurologique clinique a également détecté des signes extrapyramidaux (rigidité) modérés qui se sont partiellement amendés au cours des 5 années suivantes.

• **EXTRIP (extracorporeal Treatments In Poisoning)**. C'est un groupe de travail réunissant de bons spécialistes de l'épuration extra-rénale et de la toxicologie médicale qui s'est constitué pour la préparation de recommandations professionnelles, en matière d'indication et d'utilisation de l'épuration extra-rénale pour le traitement des intoxications humaines. Il applique des méthodes validées internationalement, pour la sélection et l'analyse des données bibliographiques, ainsi que pour la gradation des recommandations.

Dans un article récemment publié, EXIT présente ses recommandations concernant l'utilisation de l'épuration extra-rénale pour le traitement de l'intoxication par le thallium (*Ghannoum M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012. doi : 10.2215/CJN.01940212*).

L'analyse des données concernant la toxicocinétique montre que volume de distribution du thallium est élevé (3-10 L/kg), qu'il n'est pas lié aux protéines plasmatiques, qu'il est dialysable et que sa clairance est élevée, quel que soit le mode d'épuration extra-rénale utilisé. Autrement dit, que le secteur plasmatique est facilement épurable, mais qu'il ne représente qu'une

faible proposition du pool total de thallium dans l'organisme.

L'analyse des données cliniques mesurant l'efficacité de l'épuration extra-rénale pour le traitement des intoxications humaines par le thallium, montre que le mode d'épuration extra-rénale le plus efficace, l'hémoperfusion, élimine environ 3 % du pool total de thallium en 6 heures, ce qui est conforme à ce qui est attendu en raison du volume de distribution du thallium.

Si l'on ajoute que la iatrogénicité de l'épuration extrarénale n'est pas négligeable, on est donc surpris des recommandations qui font suite à l'analyse :

L'épuration extra-rénale est recommandée en cas d'intoxication sévère par le thallium. EXTRIP ne définit pas l'intoxication sévère ; elle n'est probablement pas caractérisée sur des paramètres cliniques, car les effets les plus graves sont retardés et observés d'un stade où l'épuration extra-rénale est certainement de très peu d'intérêt, en raison de la diminution du pool corporel de thallium et de l'évolution des effets graves, indépendants de celle de la dose interne de thallium. Même si la sévérité de l'intoxication est évaluée sur la dose supposée ingérée et l'épuration extra-rénale mise en œuvre précocement, le mode de traitement reste peu efficace en termes de quantités extraites et il n'y a pas de preuve clinique de son efficacité. EXTRIP le reconnaît mais recommande tout de même l'utilisation. En indiquant, il est vrai, que le niveau de preuve justifiant cette recommandation est très faible et que l'épuration extra-rénale devrait être associée à l'administration d'autres traitements, en particulier de bleu de Prusse.

L'épuration extra-rénale est également recommandée : 1) pour toute suspicion documentée (!) d'intoxication par le thallium ; 2) chaque fois que la concentration de thallium dépasse 1 mg/L ; 3) et même quand elle est comprise entre 0,4 et 1 mg/L (et pourquoi pas, après tout : passé les bornes, il n'y a plus de limites).

Les autres recommandations concernent les modalités de l'épuration extra-rénale : aussi précoce que possible ; pendant au moins 72 heures (sans justification) ; à arrêter lorsque la concentration sérique de thallium devient inférieure à 0,1 mg/L (parce que l'efficacité de l'épuration plasmatique diminue alors notablement). Ce ne sont pas elles qui font problème.

On peut, en revanche, trouver préoccupant que des données correctement analysées et montrant :

1) qu'il n'y a pas de preuve clinique de l'efficacité de l'épuration extra-rénale dont la iatrogénicité est avérée et le coût élevé ;

2) que la toxicocinétique du thallium et les données cliniques permettent une évaluation quantitative de l'efficacité de l'épuration extra-rénale indiquent que les quantités extractibles et réellement extraites sont faibles ou très faibles

conduisent à une recommandation très large de ce traitement. Evidemment, cela s'explique : les membres d'EXTRIP sont des réanimateurs et des néphrologues qui disposent de l'épuration extra-rénale et l'utilisent souvent. Il manque à EXTRIP un groupe de relecture des recommandations représentant toutes les parties concernées (où seraient également présents des économistes, des

spécialistes de santé publique, de toxicovigilance et de matériovigilance, des associations de patients, etc.) qui examineraient les recommandations et indiqueraient leur accord/désaccord en les motivant. C'est une étape indispensable de tout consensus formalisé.

#### • Exposition aux solvants et malformations cardiaques.

Une étude a comparé les expositions professionnelles à des solvants, pendant une période débutant un mois avant la conception et se terminant trois mois après celle-ci, chez les mères de 2047 enfants porteurs de malformations cardiaques et chez 2951 mères de témoins, nés dans la même région que les cas. Les expositions étaient évaluées par l'analyse de questionnaires des mères selon deux méthodes : 1) l'avis de deux experts (hygiénistes qui travaillaient en aveugle du statut cas-témoin de la mère) avec réunion de consensus, en cas de discordance des évaluations ; 2) l'application de matrices emploi-exposition. L'analyse multivariée a montré, après ajustement sur l'âge des mères, leur origine ethnique, leur niveau d'éducation, leur tabagisme et la prise éventuelle d'acide folique, un risque augmenté de communication inter-ventriculaire, associé à l'exposition à des solvants organiques quelle qu'en soit la nature (OR : 1,6 ; IC 95 % : 1,0-2,6) ou à des solvants chlorés (OR : 1,7 ; IC 95 % : 1,0-2,8) quand les avis d'experts étaient utilisés pour l'évaluation des expositions, mais pas quand des matrices emploi-exposition étaient appliquées. Quand cette deuxième méthode d'évaluation des expositions était employée, l'exposition à des solvants organiques, quels qu'ils soient, était associée à un risque significativement augmenté de sténose aortique (OR : 2,1 ; IC 95 % : 1,1-4,1). L'exposition à du white spirit augmentait le risque de transposition des grosses artères (OR : 2,0 ; IC 95 % : 1,0-4,2), de sténose des voies efférentes du ventricule droit (OR = 1,9- IC 95 % : 1,1-3,3) et de sténose pulmonaire (OR : 2,1 ; IC 95 % : 1,1-3,8) [Gilboa S et al. *Occup Environ Med* 2012 ; 69 : 628-635]. Des études antérieures ont montré des associations semblables, en particulier, pour les risques de communication inter-ventriculaire et de malformations obstructives du cœur droit. Les principales insuffisances de la présente étude sont l'évaluation assez grossière, tant qualitativement que quantitativement, des expositions professionnelles, l'absence de prise en compte d'éventuels autres facteurs de risques environnementaux professionnels ou extra-professionnels (y compris l'exposition extra-professionnelle à des solvants), le risque de biais mnésique propre à toute étude cas-témoin (et aggravé dans celle-ci par un interrogatoire des mères fait 9-11 mois après l'accouchement) et surtout le risque de résultats, faussement positifs du fait du hasard statistique : les auteurs ont effectués 105 tests statistiques et, *in fine*, 6 montrent une association statistiquement significative ; c'est à peu près le nombre de faux positifs attendus, au risque 5 %.

#### • Granulés de bois de chauffage et intoxication au monoxyde de carbone.

Une récente publication suisse (Gauthier S et al. *Ann Occup Hyg* 2012 ; 56 : 755-763) rapporte 2 cas mortels d'intoxication

oxycarbonée chez des particuliers utilisant des granulés de bois pour se chauffer. Les deux personnes se sont intoxiquées et ont perdu connaissance dans le local de stockage des granulés de bois alimentant un système de chauffage collectif. Des concentrations très élevées de monoxyde de carbone ont été mesurées dans ces locaux de stockage. On aurait été tenté d'évoquer, en priorité, un reflux de gaz brûlés à partir de la chaudière située dans le local voisin et alimenté automatiquement en granulés. Cependant, les auteurs ont montré expérimentalement que les granulés émettaient du monoxyde de carbone en quantité importante, pendant la phase de stockage. Les granulés n'étant, en principe, constitués que de sciure de bois, d'eau et d'un liant qui serait généralement de l'amidon, on ne comprend pas trop comment ils en viennent à émettre du monoxyde de carbone. Le mécanisme retenu par les auteurs de l'article, à l'imitation de 2 autres équipes (*Svedberg U et al. Ann Occup Hyg 2008 ; 52 : 259-266 ; Kuang X et al. Ann Occup Hyg 2009 ; 53 : 807-813*) est une autooxydation des granulés, en particulier des acides gras, qu'ils contiennent ( ? ) Quoi qu'il en soit, au cours des 10 dernières années, un total de 14 cas d'intoxication oxycarbonée mortelle, survenues dans des locaux de stockage de granulés de bois a été publié.

• **Emulsion lipidique dans le traitement des intoxications aux organophosphorés.**

Ces dernières années, des publications de plus en plus nombreuses ont rapporté l'effet spectaculairement bénéfique du traitement de diverses intoxications aiguës médicamenteuses par la perfusion d'une émulsion lipidique. Les intoxications pour lesquelles un effet thérapeutique est rapporté sont toutes dues à des médicaments très lipophiles et le mécanisme généralement invoqué, pour expliquer l'efficacité de la perfusion de l'émulsion lipidique, est un effet de « siphonage » de l'agent qui est déplacé de ses sites d'action. Si l'on accepte cette hypothèse, il est logique de tester l'efficacité de la perfusion d'une émulsion lipidique sur les effets toxiques aigus d'autres agents très lipophiles, surtout s'ils sont à l'origine d'intoxications graves. Les insecticides organophosphorés répondant à cette définition, une équipe américaine (*Dunn C et al. Acad Emerg Med 2012 ; 19 : 504-509*) a, en conséquence, eu l'idée d'évaluer l'efficacité de la perfusion d'Intralipide® chez des rats intoxiqués par le parathion. Trois groupes de 6 rats ont donc reçu 54 mg/kg de parathion (DL<sub>50</sub> x 4) par voie orale et pour les groupes 2 et 3, 5 ou 20 minutes plus tard, un bolus, d'Intralipide® en 3 minutes, suivi dans les deux groupes traités, de 2 autres bolus à 20 minutes d'intervalle. Tous les animaux du groupe témoin et du groupe 2 (début du traitement, 5 minutes après l'administration de parathion) sont morts et le délai de survenue de l'apnée mortelle n'était pas statistiquement différent dans les deux groupes. Dans le groupe 3 (début de traitement, 20 minutes après l'administration de parathion), 4 animaux sur 6 seulement sont décédés et le délai de survenue des apnées était significativement prolongé.

*In fine*, l'administration répétée d'une émulsion lipidique a eu un effet protecteur partiel quand elle était commencée 20 minutes après la prise de

parathion (au moment du pic plasmatique), mais pas quand le début de traitement était plus précoce (peut être parce qu'alors l'administration parentérale de lipides a augmenté l'absorption digestive de parathion, mais en l'absence de dosages de l'organophosphoré, ce n'est qu'une hypothèse). En tout état de cause, l'intérêt de la perfusion d'émulsion lipidique pour le traitement des intoxications par des insecticides organophosphorés justifie des études complémentaires pour évaluer son éventuel intérêt clinique.

• **Plombémie et personnes âgées.** On considère classiquement, qu'il y a un risque d'élévation de la plombémie chez les personnes âgées, du fait d'une déminéralisation osseuse qui remettrait en circulation une partie du plomb stocké dans l'os compact, celui-ci constituant la majeure partie du pool du métal dans l'organisme. Une étude issue de Nhanes, la grande étude de biosurveillance de la population des Etats-Unis est, là-dessus, très rassurante. Trois cents à quatre cents personnes âgées d'au moins 80 ans ont été prélevées au cours de 6 campagnes conduites en 1999-2000, 2001-2002, 2003-2004, 2005-2006 et 2009-2010 (au total 2168 personnes prélevées). La moyenne géométrique de la plombémie a progressivement diminué pendant les 12 ans de l'étude : de 26,6 µg/L pendant la première campagne à 19,8 µg/L pendant la dernière. La plombémie mesurée la plus élevée était de 153 µg/L et seulement 15 (/2168) personnes avaient une plombémie au moins égale à 100 µg/L. Le grand âge n'est pas un critère de dépistage recommandable... au moins aux USA (*Vearrier D et Greenberg MI. Clin Toxicol 2012 ; doi : 10.3109/15563650.2012.727094*).

• **Pegfilgrastime.** La toxicité aiguë des facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) est très peu documentée. Un cas d'intoxication aiguë par le pegfilgrastime vient d'être rapporté. La victime est un homme de 59 ans traité pour un lymphome T de stade III-B par une chimiothérapie selon le protocole CHOP-14 associée au pegfilgrastime pour la prévention de la neutropénie secondaire au traitement. Une erreur de délivrance du traitement a conduit à lui administrer du pegfilgrastime pendant 4 jours consécutifs, à partir du lendemain de la dernière administration de médicaments cytostatiques, (au lieu d'une dose unique). Il ne s'est strictement rien passé et la granulopénie induite par la chimiothérapie n'a pas été moins intense après ce surdosage en pegfilgrastime qu'au cours du cycle suivant de la chimiothérapie pendant lequel le malade n'a reçu que la dose unique prescrite du pegfilgrastime (*Rin G et al. Int J Clin Pharma 2012 ; doi 10-1007/S 11096-012-9653-2*).

• **Salbutamol.** Des pédiatres et le centre régional de pharmacovigilance d'Amiens ont rapporté un cas de brûlures cutanées auto-infligées par application directe sur le dos des mains de l'embout buccal d'un aérosol de salbutamol et l'envoi d'une dizaine de bouffées (*Terrier-Lenglet A et al. Thérapie 2012 ; 67 : 59-61*). Une revue de la littérature a permis aux auteurs d'identifier 6 autres cas publiés. Les

personnes concernées étaient, dans tous les cas, des adolescents ou de jeunes adultes.

• **Azide de sodium.** En avril 2010, 5 clients d'un restaurant de Dallas ont été hospitalisés pour la survenue de nausées, vomissements, sueurs, sensations vertigineuses, tachycardie et hypotension artérielle. Tous avaient fréquenté le restaurant pendant une période de 4-5 heures, le même jour et tous avaient consommé du thé glacé. Les 5 patients ont rapidement guéri. Une étude cas-témoin a confirmé que le thé glacé était probablement en cause (OR : 65,0 ; IC 95 % : 2,4-3292). Ce n'est que 5 mois après l'accident que le coupable a été identifié : il s'agissait d'azide de sodium. L'enquête n'a pu déterminer comment il était arrivé dans le thé (Schwartz ES et al. *MMWR* 2012 ; 61 : 457-460).

• **Neurinome de l'acoustique.** Dans la deuxième moitié des années 2000, 2 études cas témoin ont montré un effet protecteur du tabagisme vis-à-vis du risque de neurinome de l'acoustique ; Schoemaker et al. (*Schoemaker MJ et al. Int J Cancer* 2007 ; 120 : 103-110) ont montré que chez les fumeurs (actuels ou ex-fumeurs) le risque était significativement plus faible que chez les non-fumeurs (OR : 0,7 ; IC 95 % : 0,6-0,9) et que la diminution du risque était encore plus nette chez les tabagiques qui continuaient de fumer (OR : 0,5 ; IC 95 % : 0,4-0,6).

De même, une étude britannique a montré que les fumeuses actives avaient un risque relatif de neurinome de l'acoustique significativement réduit à 0,41 (IC 95 % : 0,24-0,70) [Benson VS et al. *Br J Cancer* 2010 ; 102 : 1654-1656]. Le tabagisme est également associé à une diminution du risque de maladie de Parkinson et cet effet protecteur semble imputable à la nicotine (Hernan MA et al. *Ann Neurol* 2002 ; 52 : 276-284). En conséquence, dans leurs conclusions les deux publications sur le risque de neurinome de l'acoustique invoquaient un possible rôle de la nicotine dans l'effet protecteur observé.

Une récente étude suédoise rend cette hypothèse improbable (Palmisano et al. *Am J Epidemiol* 2012 ; 175 : 1243-1251). En Suède, la consommation de tabac à priser reste importante et l'étude a pris en compte le mode de consommation du tabac quand elle a comparé 451 cas et 710 témoins. Elle a montré une réduction du risque de neurinome de l'acoustique associée à la consommation actuelle de tabac, significative seulement chez les hommes (OR : 0,41 ; IC 95 % : 0,23-0,74) quand ils étaient fumeurs. En revanche, la consommation de tabac à priser ne modifiait pas le risque de neurinome de l'acoustique (OR : 0,94 ; IC 95 % : 0,57-1,55). L'effet protecteur du tabac serait donc plutôt imputable à des produits de dégradation thermique, présents dans les fumées, qu'à la nicotine.

• **Rétinopathies et usage de poppers.** Une publication récente des services d'ophtalmologie des hôpitaux des Quinze-vingts et Lariboisière, à Paris, apporte des informations sur la fréquence des rétinopathies chez les utilisateurs de poppers (Schulze-Dobold C et al. *Ann Intern med* 2012 ; 156 : 670-372). Dix huit hommes, utilisateurs habituels de poppers et ne se plaignant pas spontanément de troubles visuels, ont été interrogés sur leur

consommation de poppers et sur leur vision. Cinq de ces hommes ont rapporté des photopsies ou un scotome quand ils ont été interrogés. L'acuité visuelle était au moins égale à 20/30 pour les deux yeux des 18 participants et elle était de 20/20 pour 13 yeux (/36). L'examen du fond d'œil a révélé une tache jaunâtre maculaire dans les deux yeux de 6 des participants. L'examen tomographique en cohérence optique a montré des anomalies des segments extérieurs des photorécepteurs centraux dans les deux yeux de 10 des participants. Les 10 personnes atteintes d'une maculopathie avaient utilisé des poppers pendant plus longtemps ( $20,2 \pm 9,3$  ans vs  $15,7 \pm 7$  ans) et à une dose quotidienne plus élevée ( $2,5 \pm 3,9$  flacons vs  $0,5 \pm 0,5$  flacons) que ceux qui n'avaient pas d'atteinte rétinienne. En revanche, les deux groupes ne différaient pas par leur statut HIV, leur compte de lymphocytes CD4<sup>+</sup>, leurs consommations de cannabis, de cocaïne, d'alcool ou de cigarettes. Globalement, cette courte étude montre donc que la prévalence de la maculopathie est élevée chez les consommateurs de poppers et qu'elle semble directement liée à cette consommation, le risque de la développer augmentant avec la dose quotidienne moyenne et la durée de l'exposition.

• **Méthadone ou buprénorphine et accidents de la route.** Une élégante étude française a été conduite en croisant les données de la base de la Caisse nationale d'assurance maladie pour y identifier les malades traités par méthadone et/ou buprénorphine et les bases de données de la police française pour y identifier les conducteurs impliqués dans des accidents de la route. Un total de 72685 conducteurs impliqués dans un accident de la route entre 2005 et 2008 ont été inclus dans l'étude ; 196 d'entre eux étaient traités par méthadone (63) et/ou par buprénorphine (135). Le risque d'accident de la route était significativement augmenté chez les malades traités par la buprénorphine (OR : 1,96 ; IC 95 % : 1,26-3,05) après ajustement sur l'âge, le genre, le niveau socio-économique, la région d'origine, l'heure de l'accident et son site, le mois de l'année, le type de véhicule, l'alcoolisme, la sévérité des blessures, la prise de médicaments déprimeurs du système nerveux central et l'existence éventuelle de maladies chroniques. Pour la méthadone, il existait également un excès de risque du même niveau, significatif avant ajustement mais plus après (OR = 1,77 ; IC 95 % : 0,94-3,38). Les malades traités par ces deux opiacés ont donc un excès de risque d'accident de la route mais le design de l'étude ne permet pas de déterminer si c'est du fait de ces traitements ou à cause de leur personnalité qui les conduit à adopter plus souvent que d'autres des comportements à risque (Corsenac P et al. *Drug Alcohol Dep* 2012 ; 123 : 91-97).

• **Méthadone.** Le Comité de coordination de la toxicovigilance a récemment publié les résultats de l'étude prospective conduite par les Centres antipoison et de toxicovigilance français sur les intoxications volontaires par la méthadone, après la mise sur le marché français d'une forme unitaire solide, en avril 2008 (avant cette date, la méthadone n'était disponible que sous forme de sirop ; cette forme galénique a été maintenue sur le marché). Du

15 avril 2008 au 15 avril 2010, 135 cas d'intoxication volontaire par la méthadone ont été observés, dont 10 ont été mortels. Pendant la période de l'étude, les intoxications volontaires par les capsules ont été significativement plus fréquentes que les intoxications par le sirop, après ajustement sur le nombre de patients traités par chacune des formes. En revanche, la gravité de l'intoxication ne variait pas significativement d'une forme à l'autre (Glazal M et al. *Clin Toxicol* 2012 ; 60 : 841-846).

• **Formaldéhyde et fertilité.** Une étude cas témoin chinoise a recherché des effets sur la fertilité du formaldéhyde chez 302 hommes professionnellement exposés, comparés à 305 témoins appariés sur l'âge, l'origine ethnique, le lieu de résidence, le niveau d'éducation et le niveau socio-économique (Wang HX et al. *J Occup Environ Med* 2012 ; 54 : 518-524). Elle a montré une augmentation des risques d'allongement (> 12 mois) du temps nécessaire pour procréer (OR : 2,8 ; IC 95 % : 1,1-7,4) et d'avortement spontané (OR : 1,9 ; IC 95 % : 1,1-3,3) associée à l'exposition. La comparaison des groupes faiblement et fortement exposés (les expositions « fortes » et « faibles » n'étant pas définies dans l'article) a montré les mêmes excès de risque, mais cette fois, ils n'étaient pas statistiquement significatifs. La plausibilité du caractère causal des associations observées est faible ; de nombreux travaux, conduits dans plusieurs espèces animales et chez l'homme, ont montré, qu'en raison de la réactivité chimique de cette substance, le passage systémique du formaldéhyde est très faible : même en cas d'exposition aérienne massive, la concentration sérique du formaldéhyde n'augmente pas, alors même que des signes d'irritation majeurs, oculaires et respiratoires sont observés. Expérimentalement, des effets toxiques testiculaires du formaldéhyde n'ont été observés qu'après administration parentérale.

• **Amiante et pathologies cardiovasculaires.** D'assez nombreux travaux récents ont montré que l'exposition environnementale à des poussières augmentait les risques de diverses pathologies cardiovasculaires, en particulier des insuffisances vasculaires cérébrales et des maladies ischémiques myocardiques. Une équipe britannique a conduit une étude de cohorte rétrospective pour examiner si ces excès de risques étaient également décelables chez des individus professionnellement exposés à l'amiante. L'étude a inclus 98 912 travailleurs exposés à l'amiante, en Grande Bretagne, entre 1971 et 2005 et a comparé la mortalité par insuffisance vasculaire cérébrale (IVC) ou par maladie ischémique myocardique (MIM) dans cette cohorte, à celles observées en population générale. Elle a montré des risques significativement augmentés d'IVC et de MIM, persistant après ajustement sur le tabagisme, tant chez les hommes que chez les femmes :  $SMR_{IVC} = 151$  (IC 95 % : 142-161) chez les hommes et 186 (IC 95 % : 149-228) chez les femmes ;  $SMR_{MIM} = 128$  (IC 95 % : 124-132) chez les hommes et 161 (IC 95 % : 138-187) chez les femmes. La mortalité par MIM augmentait avec la durée de l'exposition à l'amiante (Harding AH et al. *Occup Environ Med* 2012 ; 69 : 417-421). Le principal

défaut de cette étude est l'imprécision de l'information sur l'exposition à l'amiante, qui se limitait à la durée globale de l'exposition, sans prendre en compte le type de fibre impliqué, l'intermittence éventuelle de l'exposition et surtout son intensité.

• **Envenimation vipérine.** Le service des urgences pédiatriques de l'hôpital Purpan de Toulouse a produit, en coopération avec le centre antipoison régional, une analyse rétrospective des cas d'envenimation vipérine qu'il a reçus entre 2001 et 2009 (Claudet I et al. *Ped Emerg Care* 2012 ; 28 : 650-654). Un total de 58 cas a été inclus dans une analyse multivariée qui a recherché des facteurs de risque d'intoxication sévère (grade II ou grade III) et en a finalement identifié deux : la localisation de la morsure au membre supérieur (risque relatif (RR) : 60,5 (IC 95 % : 3,5-1040) et la survenue immédiate d'une douleur violente au site de la morsure (RR : 21,5 ; IC 95 % : 1,3-364,5).

• **Décès accidentels aux USA.** De 2003 à 2007, le CDC américain a enregistré 121.367 décès associés à des intoxications accidentelles, soit 20,8 % des décès accidentels enregistrés par le CDC pendant la même période. De 2003 à 2007, l'incidence des décès par intoxication accidentelle aux USA a augmenté de 46,9 % (passant de 6,7 pour 100.000 en 2003 à 9,8 pour 100.000 en 2007). C'est chez les 40-59 ans (15,36 pour 100.000), chez les blancs (8,68 pour 100.000) et au Nouveau-Mexique (18,2 pour 100.000) que les intoxications accidentelles mortelles ont été les plus fréquentes. De 2003 à 2007, la mortalité par intoxication accidentelle a augmenté dans les deux sexes et dans tous les groupes ethniques, à l'exception des afro-américains.

De 2003 à 2007, 29.469 décès ont résulté d'une intoxication suicidaire et 463 d'un homicide par empoisonnement, ce qui représente 11,7 % des décès secondaires à un acte auto- ou hétéro-agressif. La mortalité par intoxication suicidaire a augmenté de 9,9 % (passant de 1,9 à 2,1 pour 100.000) pendant la période de l'étude, de 5,3 % chez les hommes et de 15,3 % chez les femmes. Cette augmentation n'a été observée que chez les individus d'ethnie caucasienne. Sur l'ensemble de la période, c'est au Nevada (3,9 pour 100.000), chez les hommes (2,2 pour 100.000), les 40-59 ans (3,92 pour 100.000) et chez les individus d'origine caucasienne (2,24 pour 100.000) que la mortalité par intoxication suicidaire a été la plus importante.

L'incidence des décès par intoxication criminelle est restée stable pendant la période de l'étude (0,03 pour 100.000) et les principaux facteurs de risque étaient le sexe masculin (0,04 pour 100.000), l'origine afro-américaine (0,06 pour 100.000) et la tranche d'âge 0-19 ans (0,05 pour 100.000) [Muazzam S et al. *Western J Emerg Med* 2012 ; 13 : 230-238].

• **Chloracné.** Une équipe chinoise a récemment rapporté 4 cas de neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, associée à une chloracné touchant le visage, le thorax, l'abdomen et le scrotum, chez des travailleurs affectés au séchage et au conditionnement du 3,5,6-trichloropyridinol, un

intermédiaire de synthèse du chlorpyrifos (*Wu N et al. Clin Toxicol 2012 ; 50 : 514-517*). Les auteurs de l'article incriminent le trichloropyridinol, mais la chloracné est plutôt évocatrice de la responsabilité d'impuretés de fabrication, composés polycycliques chlorés, analogues hétérocycliques azotés des polychlorodibenzodioxines ou des polychlorodibenzo-furanes.

• **Consommation d'alcool et LNH.** Une trentaine d'études épidémiologiques ont recherché une association entre la consommation d'alcool et le risque de lymphome non-hodgkinien et la plupart d'entre elles montrent un effet protecteur de la consommation d'alcool, mais les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les rôles éventuels du type de boisson et de la quantité consommée. Une étude conduite aux USA, dans le cadre de la Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, permet de clarifier ces points. La cohorte étudiée compte 143 124 personnes, suivies de 1992 à 2007. Pendant cette période, 1991 cas incidents de lymphome non-hodgkinien (LNH) ont été observés. Comparés aux personnes qui n'ont jamais consommé d'alcool, les anciens buveurs avaient un risque de LNH de 0,90 (IC 95 % : 0,75-1,10), les individus qui consommaient actuellement moins d'un verre par jour avaient un risque de 0,93 (IC 95 % : 0,83-1,03) ; quand les consommations étaient de 1-2 verres/jour et > 2 verres/jour, les risques correspondants étaient, respectivement, de 0,91 (IC 95 % : 0,78-1,06) et 0,78 (0,65-0,93). Il n'y avait pas d'association au sexe du consommateur ou au type de boisson alcoolisée consommée. Cet effet protecteur de la consommation d'alcool concernait essentiellement les lymphomes à lymphocytes B [*Gapstur SM et al. Am J Epidemiol 2012 ; 176 : 60-69*].

Robert GARNIER (Paris)



## AGENDA

• **SOT, 52<sup>e</sup> 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>

• **21<sup>e</sup> congrès de la SFTA et 51<sup>e</sup> congrès de la STC, Saint Malo, 11-13 juin 2013**

*Thèmes :*

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

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

• **Eurotox 49<sup>e</sup> Congrès de l'European Societies of Toxicology, Interlaken, Suisse, 1-4 septembre 2013**

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

• **51<sup>th</sup> annual meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) Funchal (Madeira, Portugal) - 02 au 06 septembre 2013**

*Contact :* <http://www.tiaft.org>

• **5<sup>e</sup> journées internationales de Toxicologie, Liège (Belgique) - 17 & 18 octobre 2013**

*Thèmes:*

- Toxicologie Hospitalière
- Toxicologie Médico-légale
- Toxicologie de l'Environnement
- Toxicologie en Entreprise

*Contact:* <http://www.chuliege.be/congrestoxicoliege2013>

• **Society of Forensic Toxicologists 2013 annual meeting (SOFT) - Orlando (USA) - 26 octobre au 03 novembre**

*Contact:* <http://www.soft-tox.org>

Patrick NISSE (Lille)