

RESUMES DES COMMUNICATIONS AFFICHEES (POSTERS)

« NANOTOXICOLOGIE » : UNE ÉPIDÉMIE D'INTOXICATION SURVENUE EN ALLEMAGNE
SUITE À L'UTILISATION D'UN NOUVEAU SPRAY VITRIFIANT « MAGIC NANO ».

A. Schaper, M. Ebbecke, N. Kotseronis, H. Desel

GIZ-Nord (CAP), Hôpitaux Universitaires, Göttingen, Allemagne

Introduction : La nanotechnologie (grec *nánnos* = le nain) est la science qui vise à étudier, produire et manipuler des objets et des matériaux à l'échelle du nanomètre, soit 10^{-9} mètre. Bien que cette technologie de pointe permette de nourrir certains espoirs, la connaissance de la toxicité de ces produits est très limitée. En mars/avril 2006 nous avons observé en Allemagne une épidémie d'atteintes respiratoires (120 patients dont 69 au CAP de Göttingen) suite à l'utilisation du produit « Magic Nano », un spray vitrifiant de surfaces.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective de tous les appels reçus au CAP de Göttingen en rapport avec cette pathologie avec analyse des paramètres suivants : âge, sexe, début et durée des symptômes, évolution, gravité de l'intoxication selon le PSS (Poisoning Severity Score).

Résultats : 120 patients ont été répertoriés en Allemagne. Pour les 69 patients du CAP de Göttingen, 98% ont présenté des symptômes respiratoires, 63% des signes généraux, 50% des troubles digestifs. Il s'agissait de 49 femmes et 17 hommes ; 3 patients étaient de sexe inconnu. L'âge moyen des adultes était de 45 ans (20-62) et trois enfants étaient concernés. Les symptômes ont débuté entre quelques secondes à 4 heures après l'utilisation du produit et ont duré au maximum 6 semaines. Selon le PSS, 3 intoxications étaient sévères, 47 modérées, 14 légères et 5 non spécifiées ; aucun décès n'a été noté. Jusqu'à ce jour la composition du produit reste obscure : il renfermerait environ 80% d'éthanol ainsi que des agents anticorrosion, des gaz propulseurs et des silanes (molécules contenant du silicium). Ces dernières pourraient correspondre à la partie « nano » du produit.

Discussion : Entre les années 1980 et 2003 plusieurs épidémies d'atteintes respiratoires après utilisation de certains sprays ont été notées en Suisse, aux Pays-Bas et en Allemagne. La toxicodynamie et le mécanisme d'action de cette pathologie restent imprécis. La petite taille des particules permet leur pénétration alvéolaire avec possibilité de survenue d'effets locaux et systémiques, effets qui restent à être étudiés et compris.

UN CAS GRAVE D'INTOXICATION PAR IODURE DE MERCURE.

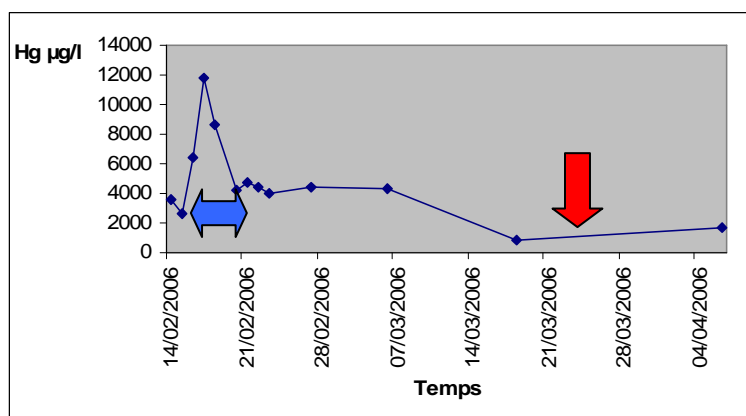
E. Frénoy¹, A. Pajot¹, A. Mercat¹, P. Harry², A. Le Bouil³

¹ Département de réanimation médicale. ² Centre anti-poisons et Toxicovigilance

³ Laboratoire de pharmacologie Toxicologie. CHU Angers. 49933 Angers. France.

Les intoxications aiguës par les sels inorganiques de mercure sont rares, notamment par l'iodure de mercure (1). La toxicité est due à l'effet corrosif, et l'organe cible de la toxicité systémique est le rein. Nous rapportons une intoxication mortelle volontaire par 50 g d'iodure de mercure, produit utilisé autrefois pour la restauration de la reliure des livres.

Observation : Cette femme de 51 ans, chimiste employée dans une bibliothèque au service de restauration des ouvrages a ingéré volontairement l'iodure de mercure sur son lieu de travail dans le contexte d'un syndrome dépressif. Une heure après la prise, elle a vomi puis a été transportée aux urgences du centre hospitalier le plus proche : l'examen clinique - à 2 heures de la prise en charge - était sans particularité hormis les vomissements et des diarrhées. Après contact avec le Centre Anti-Poisons régional, un traitement évacuateur par lavage gastrique et polyéthylène glycol 4000 et un transfert en réanimation ont été décidés. A l'admission en réanimation, 4 heures après l'ingestion et alors que les diarrhées se sont poursuivies durant le transport, l'hémodynamique était stable, la patiente était agitée et confuse. Les gaz du sang pratiqués en air ambiant retrouvaient une alcalose ventilatoire associée à une lactacidémie (pH 7,55 ; Pa CO₂ 20,4 mmHg ; HCO₃⁻ 18mmol/l ; lactates 5,2 mmol/l). Les radiographies de thorax et de l'abdomen retrouvaient des opacités bilatérales en rapport avec l'ingestion et l'inhalation de mercure. Enfin, un traitement chélateur par succimer administré par sonde gastrique a été mis en place ; celui-ci a été poursuivi sur une durée totale de 5 jours. L'iodémie initiale était à 21000 µg/l et les concentrations de mercure sont représentées sur le graphique 1.



Graphique 1 : évolution du taux de mercure plasmatique au cours de l'hospitalisation

(←→ Durée du traitement par succimer; ↓ reprise de la diurèse)

La fibroscopie a révélé un aspect de décollement muqueux sévère des deux tiers supérieurs de l'œsophage. L'évolution a rapidement été marquée par une hémorragie digestive et insuffisance rénale aiguë oligo-anurique justifiant une épuration extra rénale. Ce traitement n'a jamais pu être arrêté au cours de l'hospitalisation. A 48 heures de la prise en charge, la patiente a présenté un choc hémorragique d'origine digestive, un OAP lésionnel sévère. Au vingtième jour, une cicatrisation de l'œsophage a permis la réalimentation entérale. Les clichés itératifs de l'abdomen et du thorax montraient la persistance des opacités métalliques intra digestives et pulmonaires. L'évolution a été défavorable puisque la patiente est décédée au cinquante-cinquième jour de la prise en charge d'une hémorragie du tronc cérébral après des complications multiples.

Discussion : Cette observation confirme le caractère corrosif du iodure de mercure et sa toxicité tubulaire rénale. L'œdème pulmonaire peut être dû également à la toxicité de l'iode. Une intoxication aussi sévère a cependant survécu avec un traitement par DMPS (1). Il est à noter que l'irrigation digestive précoce n'a pas permis d'éliminer l'iodure de mercure toujours visible durant les 55 jours d'évolution avec une possible "recirculation" de mercure à partir de cette "réserve". Le traitement par succimer a été interrompu à J5 en raison de l'anurie. L'hémodialyse élimine très peu de mercure et n'a pas d'indication toxicologique.

1- Anderson RA et al. Acute mercuric iodide poisoning. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 468-70

ALLONGEMENT DU QT ET INTOXICATIONS PAR L'INDORAMINE. A PROPOS D'UN PREMIER CAS DE TORSADE DE POINTE, REVUE DES CAS DE MONO-INTOXICATIONS RECENSÉS AU CENTRE ANTIPOISON DE LILLE.

P. Nisse P¹, S. Deheul¹, F. Saulnier², M. Mathieu-Nolf¹.

¹Centre antipoison, ²Réanimation médicale, CHRU de Lille

L'indoramine est un antimigraineux possédant de nombreuses propriétés pharmacologiques : alpha-bloquante post synaptique, antihistaminique, anti-prostaglandine F2 alpha, anti- sérotoninergique et antidopaminergique.

Cas clinique : Une femme de 58 ans, ingère 1500 mg d'indoramine dans un but suicidaire. Lors de son admission, elle présente une hypotension artérielle à 75/45 mmHg, une fréquence cardiaque à 60 battements/min et un score de glasgow à 11. Un 1^{er} ECG est normal avec un QTc à 240 msec. Elle bénéficie d'un remplissage avec des cristaalloïdes, l'injection de dopamine, un lavage gastrique suivi par l'administration de charbon activé. 3 heures après l'ingestion (90 min après son admission) elle présente 2 crises convulsives. Elle est intubée et ventilée mécaniquement. Elle reçoit du lactate de sodium avec apport de KCl. L'ECG retrouve un QTc à 512 msec. A H+10, le QTc est mesuré à 650 msec, elle présente 5 épisodes de torsades de pointes traités par choc électriques externes, perfusion d'isoprénaline et sulfate de magnésium. A J+4, elle est extubée, l'ECG est normal avec un QTc à 350 msec.

Discussion : Depuis 1995, nous avons recensé 41 cas de mono intoxication à l'indoramine chez des adultes. Il s'agit uniquement de femmes jeunes. La symptomatologie est essentiellement marquée par une somnolence (25 cas), une hypotension (16 cas), une bradycardie (5 cas). Des convulsions sont rapportées 3 fois et une patiente est décédée. Les doses ingérées varient de 100 mg (erreur thérapeutique) à 4500 mg (décès). L'ECG retrouve un allongement du QT dans 17 cas et dès 375 mg d'indoramine (et pour des doses \geq 750 mg dans 65%). Un autre cas de torsade de pointe de survenue tardive (H+16) est rapporté lors d'une polyintoxication médicamenteuse associant indoramine, oxétorone et paroxétine.

La prise en charge de ces intoxications avec l'indoramine comprend une évacuation digestive précoce, l'administration de benzodiazépines en cas de survenue de convulsions, le contrôle de l'hypotension artérielle par l'administration de soluté de remplissage et d'amines vasopressives. La surveillance ECG et notamment du QT doit être prolongée au moins 24h, l'administration de lactates doit être prudente avec supplémentation potassique afin de prévenir la survenue de torsade de pointes en cas de QT allongé.

Conclusion : La cardiotoxicité de l'indoramine n'est plus à démontrer, le monitoring cardiaque reste indispensable pour la surveillance de ces intoxications

INTOXICATION AUX HUILES ESSENTIELLES D'EUCALYPTUS

Y. Marot¹, A. Chemin², N. Magontier¹, M. Pépin-Donat¹, A. Urvois-Grange¹, S. Cloarec¹

¹ Urgences Pédiatriques, ² UPSI, CHRU Tours, France

K. 15 mois, sans antécédent, ingère environ 25 ml d'huile essentielle d'Eucalyptus (flacon de 100 ml non sécurisé retrouvé au 3/4 vide). Dans les minutes qui suivent, elle a une démarche ébrieuse et les parents appellent le SAMU après avis du centre anti-poison. A l'arrivée des secours, elle est somnolente, les pupilles sont intermédiaires réactives, l'auscultation cardio-pulmonaire normale avec SaO₂ à 100% en air ambiant, la pression artérielle est à 80/60 mmHg avec une bonne hémodynamique périphérique. Elle est perfusée par du sérum physiologique aux apports de base. A l'arrivée aux Urgences Pédiatriques à H2, l'enfant a une mauvaise hémodynamique (TA 54/25 mmHg, FC 160/min) une dyspnée marquée avec FR à 72/min et SaO₂ à 96% sous 3 litres d'O₂ sous nasal, et des râles sous crépitants bilatéraux, un coma avec score de Glasgow à 5 et myosis réactif. Elle est intubée et ventilée sous 60% de FiO₂ (GDS initial en capillaire : pH 7,43, pCO₂ 26,4 mmHg, BE - 5,8), reçoit une expansion volémique de 20 ml/kg de sérum physiologique puis est transférée en soins intensifs. La radiographie du thorax montre une pneumopathie péri-hilaire droite avec trouble de ventilation du sommet droit.

L'évolution est rapidement favorable mais nécessite une 2^{ème} expansion volémique puis perfusion d'amines vasopressives pendant 8 heures. Elle peut être extubée 12 heures plus tard. Sur le plan neurologique, le premier EEG montre un tracé désorganisé, avec rythmes rapides iatrogènes et quelques ondes lentes bilatérales, sans pointe ; le lendemain il est normal, l'évolution clinique est satisfaisante en dehors d'une irritabilité transitoire.

La toxicité des huiles essentielles est connue. L'huile essentielle d'Eucalyptus est un composant des feuilles d'*Eucalyptus globulus*. Elle est très rapidement résorbée par le tube digestif, la peau et les voies respiratoires et excrétée principalement par voie pulmonaire, peu par les selles, les urines et la peau. La toxicité neurologique est importante à type de troubles de la conscience, de convulsions et myosis. En cas d'ingestion minime de 2 à 3 ml, elle peut entraîner une somnolence voire un coma à partir de 5 ml, et ce dans les 30 min suivant l'ingestion. Les signes d'intoxication peuvent persister de 4 heures à 3 jours. Les toxicités cardiovasculaires et respiratoires sont les autres signes les plus fréquents (tachycardies et tachyarythmies, hypotension, bronchospasme, OAP, apnées, hypoventilation et pneumopathies d'inhalation). Plus rarement, on observe des troubles gastro-intestinaux (douleurs épigastriques, vomissements, diarrhée), des néphrites, une hyperleucocytose et des dermites irritatives.

L'ingestion d'huile essentielle, produit considéré comme anodin et naturel par les parents (dans ce cas utilisé pour désodoriser la litière du chat), doit faire l'objet d'une attention toute particulière compte tenu de sa gravité potentielle. Elle doit aussi inciter les pouvoirs publics et les fabricants à prendre conscience de cette toxicité en insistant sur la nécessité d'emballages sécurisés.

IMMUNOANALYSE EN TOXICOLOGIE : UNE BONNE CONNAISSANCE DES LIMITES S'IMPOSE.

A. Turcant, A. Le Bouil, A. Cailleux, Y. Mauras, B. Diquet

Service de Pharmacologie-Toxicologie, CHU ANGERS 49933

L'analyse toxicologique repose, souvent dans un premier temps, sur l'immunoanalyse qu'elle soit de type immunochimie ou immunochromatographie. Ces techniques, faciles à utiliser, quelquefois même au lit du malade, correspondent à des dépistages par famille chimique de médicaments (antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines) ou de substances stupéfiants licites ou illicites (opiacés, cannabinoïdes, cocaïne, amphétamines, ...). Apparemment simples, elles sont cependant complexes dans leur principe et nécessitent une très bonne connaissance du réactif proposé pour interpréter correctement le résultat. Celui-ci est obtenu sous forme qualitative (négatif, positif) ou quelquefois semi-quantitative. En effet, aussi bien pour les tests sanguins que urinaires, le risque d'interprétation erronée est loin d'être négligeable.

La notion de seuil de positivité correspond soit à une limite technique soit à une limite fixée par le biologiste soit à une limite académique admise. Classiquement, les seuils dans l'urine pour les opiacés ou la cocaïne sont de 300 µg/L, pour le cannabis de 50 µg/L pour les amphétamines de 1000 µg/L ou encore pour les benzodiazépines de 100 µg/L. Ces valeurs peuvent être abaissées, pour certains tests, à 200 µg/L (opiacés) ou 500 µg/L (amphétamines). Pour certaines molécules comme les benzodiazépines faiblement dosées (alprazolam, flunitrazépan, clonazépan), les concentrations circulantes, thérapeutiques ou toxiques, peuvent être inférieures à ce seuil. De plus, la réponse au test n'est pas la même en fonction des molécules d'une même famille en raison d'une réactivité croisée souvent partielle. Ainsi le bromazépan, même à 300 µg/L, est rarement détecté dans le sang comme dans l'urine. Pour les antidépresseurs tricycliques, la clomipramine et la miansérine présentent des réactivités respectivement voisines de 50% et 10% par rapport la molécule de référence (Imipramine, test FPIA). Les ecstasy (MDMA, MDEA, ..) peuvent également présenter des réponses très partielles au test amphétamines. Un test peut donc se révéler négatif malgré une concentration réelle supérieure au seuil utilisé qui n'est représentatif que de la molécule de référence et non de la ou des molécules effectivement présentes. Une réponse négative n'est donc pas absolue ("faux-négatif") et doit être assortie de précautions.

Certaines molécules, chimiquement voisines mais appartenant à des classes thérapeutiques différentes, peuvent générer un signal et conduire à un "faux-positif". Des substances comme l'heptaminol, le benfluorex ou l'ofloxacine peuvent positiver plusieurs tests d'amphétamines. L'acide niflumique constitue une interférence analytique pour le cannabis avec les tests d'immunochromatographie. Certaines phénothiazines ou la carbamazépine positivent les tests antidépresseurs tricycliques.

Enfin, le résultat positif, qualitatif ou semi-quantitatif, ne représente nullement un index de gravité en raison des différences d'une part de réactivité au test, ou d'autre part d'activité pharmacodynamique des molécules ou encore de la fréquence non négligeable des polyintoxications avec des molécules de même famille (benzodiazépines). Aucun test n'échappe à ces risques.

Il est donc primordial, pour les biologistes et pour les cliniciens, de connaître les limites de ces approches rapides, utilisables dans la plupart des centres hospitaliers. Elles doivent être infirmées ou confirmées par d'autres méthodes telle la chromatographie dans de nombreuses situations, notamment médico-légales, ou utilisées avec extrême prudence, voire proscrites car insuffisantes, dans les suspicions de soumission chimique.

ASSISTANCE HEPATIQUE PAR MARS® LORS D'UNE INTOXICATION PHALLOIDIENNE

P Hantson,

Département de médecine aiguë, Centre de toxicologie clinique, Cliniques St-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Introduction : La place des techniques d'assistance hépatique extracorporelle est en voie d'évaluation dans différentes étiologies d'atteintes hépatiques aiguës, notamment d'origine toxique. Alors que les techniques bio-artificielles ne sont plus utilisées en raison des risques infectieux potentiels, la technique basée sur une dialyse à l'albumine (MARS®) est actuellement celle qui semble la plus étudiée. Plusieurs cas d'intoxication sévère par le paracétamol ou par l'amanite phalloïde traités par cette technique ont été rapportés dans la littérature.

Cas clinique : Une patiente de 48 ans aux antécédents dépressifs nous est transférée au 6^{ème} jour d'une intoxication probable par amanite phalloïde. La patiente avait été admise la veille dans un hôpital régional où elle avait reconnu avoir cueilli et mangé des champignons dont l'identification lui paraissait certaine (l'hypothèse d'un suicide n'a cependant pu être écartée). Elle présente le tableau clinique et biologique classique de l'intoxication phalloïdienne. L'état de conscience est parfaitement préservé. Le bilan biologique est le suivant : glycémie 48 mg/dl, créatinine 6.0 mg/dl (anurique), LDH 10880 UI/l, ALAT 7630 UI/l, CO₂ total 7 mmol/l, lactate 10.7 mmol/l, facteur V 1%. La patiente est inscrite en code de superurgence pour une transplantation hépatique, l'état neurologique est inchangé. Alors que les troubles de la coagulation sont en voie de compensation, la patiente présente à la 24^{ème} heure un choc hémorragique à point de départ ORL aboutissant à un arrêt cardiaque nécessitant une réanimation de 30 minutes. A la 24^{ème} heure de cet épisode (J8), la patiente est en coma aréactif, les pupilles sont en mydriase fixe. La décision de transplantation est maintenue après la réalisation d'examen complémentaires. L'examen par IRM cérébrale montre en spectroscopie une augmentation importante des glutamates-glutamine et une diminution de la choline, sans augmentation du lactate, ce qui plaide pour une encéphalopathie métabolique hépatique plutôt qu'anoxique. L'examen par potentiels évoqués somesthésiques montre la persistance franche des activités pariétales primaires (onde N20). La patiente va bénéficier au total de 3 séances de dialyse à l'albumine, d'une durée de 8 à 12 heures, s'échelonnant du jour 7 au jour 9. Il n'y a aucune complication hémorragique nouvelle pendant cette période. Les besoins transfusionnels sont de 4 unités de plaquettes, 15 unités de plasma, 3 unités de globules rouges. La bilirubine continue de s'élever, alors que les valeurs d'ammoniac plasmatique se stabilisent ou diminuent légèrement. La situation hémodynamique reste parfaitement stable, avec un sevrage complet de l'administration de noradrénaline et une remontée de la pression artérielle moyenne. L'état neurologique reste difficilement interprétable (persistance du réflexe de toux, mydriase aréactive). Un suivi par EEG et potentiels évoqués est réalisé quotidiennement. La patiente est greffée au jour 10. L'évolution post-opératoire est assez simple avec une excellente reprise de la fonction hépatique, mais pas de la fonction rénale. Au 3^{ème} jour post-greffe, les pupilles sont intermédiaires et la patiente tourne la tête à l'appel de son nom. L'évolution neurologique est ensuite lentement favorable.

Discussion : Malgré son coût, le système MARS® est de plus en plus souvent utilisé. L'hépatite fulminante d'origine toxique semble une bonne indication, dans l'attente de la transplantation. Le traitement est le plus souvent débuté au moment où le patient rencontre les critères d'inscription en superurgence. La technique n'améliore pas la coagulation, mais permet d'obtenir une stabilité biologique et hémodynamique dans l'attente de la transplantation. Enfin, elle pourrait trouver son utilité maximale dans la stabilisation neurologique, ainsi qu'illustré dans le cas présent où, malgré le caractère tardif de la transplantation et l'arrêt cardiocirculatoire prolongé, nous n'avons pas observé d'œdème cérébral.

INTOXICATION AUX ORGANOPHOSPHORES CHEZ UN ENFANT DE 15 MOIS

Y.Marot¹, P.Lognon¹, K.Norbert², S.Cloarec¹, Magontier¹, N.Rouillet¹, A.Urvois-Grange¹, M.Pépin-Donat¹.

1. Urgences Pédiatriques, 2. UPSI, CHRU Tours, France

L. 15 mois, sans antécédent, ingère accidentellement une quantité mal déterminée de Dimpygal® (Dimpylate), représentant au maximum un quart d'un petit pot de bébé dans lequel avait été placé le produit. Il a un vomissement abondant 10 minutes après la prise. Les parents l'amènent rapidement aux Urgences Pédiatriques après appel du Centre anti-poison. A l'arrivée, 30 minutes après l'ingestion, il est en grande détresse vitale avec bronchorrhée majeure avec bronchospasme, troubles de la conscience, hypotonie, myosis serré et clonies des paupières, débâcle diarrhéique, pression artérielle à 119/79 avec rythme cardiaque à 96/mn. Il est intubé et ventilé et reçoit du Valium® à dose anticonvulsivante. Le reste du traitement est symptomatique (ventilation assistée, sédation par Hypnovel®, perfusion d'Atropine à raison de 5 injections de 0,025 mg/kg jusqu'à imprégnation puis 0,05 mg/kg/h pendant 14 heures) et curatif (Contrathion® 20 µg/kg en dose de charge puis 10 mg/kg/h pendant 14 heures). L'évolution neurologique est favorable en 10 heures avec récupération d'une conscience normale, sans récurrence de convulsions. L'extubation est possible à H10, la bronchorrhée ayant disparu sous atropine. Les activités anticholinestérasiques globulaires et sérique sont effondrées à l'entrée, respectivement à 1600 U/l (normale > 9500) et 250 U/l (normale > 2500). Le taux sérique à H12 remonte à 1400 U/l. Devant l'apparition d'une fièvre à 38°5 et le risque de pneumopathie d'inhalation due au Xylène, l'enfant a reçu une antibiothérapie le lendemain de l'arrivée.

Le Dimpygal® (Dimpylate), est l'association d'un organophosphoré et de xylène utilisé en médecine vétérinaire pour ses propriétés insecticides, larvicides et acaricides et s'utilise par voie externe. Il est ainsi prescrit dans le traitement antiparasitaire des animaux domestiques (ici les tiques des chiens). Les organophosphorés sont des esters de l'acide orthophosphorique, faiblement solubles dans l'eau mais très solubles dans les solvants organiques, et sont volatils. Ce sont des analogues structuraux de l'acétylcholine. Leur structure liposoluble leur permet une très bonne absorption par voie digestive, pulmonaire et cutanée. Leur toxicité par voie orale est majeure.

Cette observation pointe une fois de plus le danger du déconditionnement des produits dangereux dans des emballages à usage alimentaire pour l'enfant.

QUATRE CAS D'INTOXICATION PAR *ENTOLOMA VERNUM*

P. Saviuc¹, P.-A. Moreau², N. Fouilhé Sam-Lai¹, L. Gamelin³, C. Pulce⁴, J.-M. Burlet⁵, V. Danel¹

¹ Centre de toxicovigilance, CHU, BP217, 38043 Grenoble cedex 09

² Laboratoire de botanique, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, BP83, 59006 Lille cedex

³ Centre antipoison, CHU, 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 09

⁴ Centre antipoison, CHU, bât. A, 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon cedex 03

⁵ Nature en Tarentaise, 73600 Moutiers

Introduction : La toxicité du champignon *Entoloma vernum* est citée dans les ouvrages de référence, mais peu de cas d'intoxication sont décrits [1,2,3].

Méthodes : Quatre cas d'intoxication par cette espèce sont rapportés.

Résultats :

- Un couple a consommé à 2 reprises des champignons confondus avec *Marasmius oreades*. Mme A, 58 ans, en cours de traitement pour un cancer du sein, a présenté 10 h après le premier repas des vomissements bilieux puis des diarrhées, accompagnés de signes de déshydratation (protides 60 g/L). M. B, 51 ans, a présenté 12 h après le premier repas un syndrome digestif plus modéré, sans signes de déshydratation.

Tous les 2 ont été hydratés par voie veineuse et ont reçu du phloroglucinol (Spasfon®) et du métoprolol (Priméran®) durant 3 jours. Les restes de cueillette ont permis de déterminer macroscopiquement *E. vernum*.

- Une mère et sa fille ont consommé, après une cuisson prolongée, 3 cuillères de champignons identifiés à partir d'un ouvrage comme *Entoloma aprile*. Mme D, 66 ans, hypertendue traitée, a présenté 10 h après le repas des nausées, des vomissements abondants, une diarrhée et une épistaxis. Mme C, 48 ans a présenté 8 h après le repas des vomissements puis une diarrhée, une céphalée, des signes de déshydratation (hématocrite 53%) et une augmentation de la bilirubinémie (28,7 µmol/L).

Toutes les 2 ont été hydratées par voie veineuse durant 24 h. Le retour sur les lieux de cueillette le lendemain a permis de retrouver et d'identifier *E. vernum* (confirmation microscopique).

Discussion : Les 4 intoxiqués ont présenté après l'absorption d'*E. vernum* un syndrome gastro intestinal sévère débutant plus de 6 heures après le repas, parfois accompagné d'une déshydratation, nécessitant l'hospitalisation. Ces particularités (sévérité et délai) sont aussi retrouvées lors d'intoxication par *E. lividum* ; elles doivent faire discuter l'éventualité d'un syndrome phalloïdien. La céphalée est parfois décrite lors de l'intoxication par *E. lividum* ; l'augmentation de la bilirubine n'a pas été expliquée ; l'épistaxis peut être rapportée aux efforts de vomissements chez une hypertendue.

Références :

[1] Ayer F. *Rhodophyllus vernus*. Note critique, toxicité. Schweiz Zeit Pilzk 1974;52:17-9.

[2] Veselsky J. Vergiftungen mit dem Frühlings-Giftrötling - *Nolanea verna* (Lund.) Kotl. & Pouz. Drastisches Purgativ-Syndrom. Ceska Mykol 1979;33:247-9.

[3] Pouchet A. Un cas d'intoxication par *Rhodophyllus vernus* (Lundell) Romagnesi. Bull Mens Soc Linn Lyon 1964;33:81-2.

LES RISQUES NEUROLOGIQUES LORS D'UNE INTOXICATION HYDRIQUE PAR LE PLOMB CHEZ LE RAT WISTAR.

L.Seddik - M.Slimani - A Aoues

Adresse : Laboratoire de biochimie, Département de Biologie, Université D'Oran Es- Senia ALGERIE

Objectif :

La recherche proposée vise l'étude du mécanisme de la transmission dopaminergique :

Nous avons procédé à l'étude de l'effet du Pb sur le mécanisme de la transmission dopaminergique, selon deux approches :

- Une approche histologique, pour identifier les structures préférentielles de fixation du plomb
- Une approche biochimique, ceci par l'étude de l'effet du plomb sur la capture de la dopamine tritiée

Méthodes :

L'étude expérimentale est réalisée sur des jeunes rats Wistar reparti en deux lots : un lot expérimental, qui consiste à l'administration par la voie orale de la dose de 500 ppm d'acétate de plomb diluée dans l'eau de boisson pendant une durée de 90 jours

Un lot témoin qui reçoit en permanence de l'eau.

Les rats sont sacrifiés par décapitation

1-dosage des M.A.O (Monoamines oxydases) :

La détermination de l'activité des M.A.O A et B a été déterminée par des techniques enzymatiques Kit Enzyline

2-Dosage du plomb :

Le dosage du plomb des rats intoxiqués a été effectué au niveau sanguin et cérébral par l'utilisation du spectrophotomètre d'absorption atomique (Perklin-Elmer 1100B)

3-Etude histologique :

Cette étude est réalisée sur le cerveau de rats

4-Capture de la dopamine tritiée réalisée sur des préparations synaptosomales prélevés à partir des structures striatales de cerveau de rat

Résultats et conclusion :

Au terme de notre étude, il ressort que l'administration de l'acétate de plomb par voie orale pendant une durée de 90 jours conduit à un ensemble de perturbations :

-une activation de l'action des monoamines-oxydases (M.A.O), enzymes impliqués dans la dégradation des catécholamines.

- le dosage du plomb au niveau sanguin et cérébral a montré que le plomb traverse la barrière hémato-encéphalique, et se localise au niveau du système nerveux central.

-l'étude histologique a montré des altérations structurales surtout au niveau du striatum et de l'hippocampe.

-l'étude de l'acétate de plomb sur le processus de la capture de la dopamine tritiée réalisée sur des préparations synaptosomales obtenues à partir du striatum de cerveau de rat a montré une nette inhibition de la capture de 3H-DA avec une CI50 de l'ordre de $3.5 \cdot 10^{-5}$ M

Ces différents résultats trouvés suggèrent une implication du plomb sur la voie Nigro striatale, ceci se traduit par une baisse dans la synthèse et dans la libération des catécholamines et plus particulièrement la dopamine en minimisant l'entrée du calcium au niveau présynaptique, soit par une augmentation de l'activité enzymatique des M.A.O, qui sont impliqués dans la dégradation de la dopamine, ce qui serait à l'origine de la baisse dans la transmission synaptique.

Enfin une éventuelle recherche chez l'homme et les animaux domestiques doit être envisagée dans des zones polluées.

MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AU DATURA DANS LES REGIONS CENTRE ET PAYS DE LA LOIRE.

L. Lagarce⁽¹⁾, A. Baronnet⁽²⁾, M. Tollet⁽¹⁾, M.A. Clerc⁽²⁾, P. Harry⁽¹⁾

⁽¹⁾ CAP, ⁽²⁾ Pharmacie; CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9

Introduction : En cas d'intoxication au Datura stramonium, un syndrome anticholinergique peut survenir en raison des propriétés pharmacologiques des alcaloïdes contenus dans cette plante (atropine, scopolamine, hyoscyamine). Du fait de ses propriétés anticholinestérasiques, le salicylate de physostigmine (Anticholium[®]) en ampoules injectables constitue le traitement de choix de ces intoxications.

Objectif : Améliorer la prise en charge des patients par l'utilisation de la physostigmine injectable dans les intoxications modérées à graves au Datura dans les régions Centre et Pays de la Loire (territoire d'intervention du CAP d'Angers).

Méthode : Dans un premier temps, le CAP d'Angers a rédigé un protocole de prise en charge des intoxications au Datura préconisant l'utilisation de l'Anticholium[®] dans les intoxications modérées ou graves. Ce protocole a alors été diffusé au service d'Accueil et de traitement des Urgences (SAU) ainsi qu'à la pharmacie du CHU d'Angers qui a constitué un stock de 10 ampoules de ce produit afin de pouvoir disposer rapidement de cet antidote.

Dans un deuxième temps, la diffusion du protocole a été élargie à 16 autres établissements de santé des 2 régions (principaux hôpitaux des départements et hôpitaux périphériques dans lesquels au moins une intoxication au Datura avait été rapportée au CAP d'Angers l'année précédente). Le CAP a contacté par téléphone les pharmaciens de chaque établissement afin de les informer de la mise en place du protocole avant son envoi au SAU et à la pharmacie. Deux mois plus tard, un état des lieux a été effectué par la pharmacie du CHU d'Angers afin de connaître les établissements détenteurs du produit.

Résultats : Sur les 16 établissements, 8 ont constitué un stock minimal de 5 ampoules et 8 établissements ne détiennent pas le produit.

Depuis la diffusion du protocole, 16 cas d'intoxication au Datura ont fait l'objet d'un appel au CAP d'Angers. Onze patients auraient nécessité un traitement par physostigmine. Trois ont reçu de l'Anticholium[®] dispensé par la pharmacie du CHU d'Angers. Pour 2 patients hospitalisés hors du CHU, la phytostigmine a dû être acheminée rapidement par ambulance. Deux patients ont été traités par Génésérine[®] par voie orale afin de pouvoir rapidement les soulager, le délai nécessaire au transport de l'Anticholium[®] depuis le CHU d'Angers étant trop long.

Discussion : En cas d'intoxication modérée ou grave par le Datura, il convient de traiter rapidement les patients.

La voie intraveineuse est à privilégier en raison de la faible biodisponibilité de la phytostigmine par voie orale. Il est donc primordial que plusieurs hôpitaux d'une même région détiennent de l'Anticholium[®] afin d'éviter son transport ce qui allonge de plusieurs heures le délai d'administration et augmente considérablement le coût de la prise en charge.

La constitution ou non d'un stock d'Anticholium[®] a été le fruit d'une réflexion menée entre les services cliniques et les pharmacies des établissements de santé. Néanmoins, cette démarche doit être menée avant la survenue de cas d'intoxications car l'Anticholium[®], bien que soumis à une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative, peut être détenu en stock après autorisation de l'AFSSAPS car il s'agit d'un médicament à utiliser en urgence.

Conclusion : La diffusion du protocole et le travail du CAP en partenariat avec plusieurs établissements de santé de son territoire d'intervention a permis la création d'un stock d'Anticholium[®] dans la plupart des départements des régions Centre et Pays de la Loire. Les cliniciens peuvent donc maintenant disposer beaucoup plus rapidement de cet antidote et ainsi améliorer la prise en charge des patients intoxiqués par le Datura.

COMA, CHOC, ACIDOSE LACTIQUE ET METHEMOGLOBINEMIE REVELATEURS D'UNE INTOXICATION MASSIVE AU PARACETAMOL.

C. Sargentini¹, P. Harry², E. Lebas¹, E. Frénoy¹, M. Pierrot¹, V. Souday¹, A. Kouatchet¹, F. Mezziani¹, A. Turcant³, P. Asfar¹, A. Mercat¹.

Service de Réanimation Médicale - Centre antipoison** - Laboratoire de pharmacologie***, Centre Hospitalier Universitaire, 4 rue Larrey, 49033 Angers Cedex 01, France*

En dehors des formes hépatiques et rénales de l'intoxication aiguë au paracétamol, plusieurs formes cliniques viscérales ont été rapportées (1). Nous présentons une forme clinique particulière des intoxications massives.

Observation: une femme de 71 ans, sans antécédent, est retrouvée inconsciente et aurait possiblement ingéré 88 grammes de paracétamol (boîtes vides sur place). A sa prise en charge par le S.M.U.R., la patiente est en état de choc, hypotherme à 31°C. Le score de Glasgow est à 3/15, les pupilles sont en mydriase non réactives. La glycémie capillaire est à 18,7 mmol/L. Elle est intubée, ventilée et bénéficie d'une expansion volémique associée à des amines vasopressives. A son admission dans le service de réanimation, son état clinique reste inchangé. Il existe une acidose lactique (pH 6.9 ; lactates 20 mmol/L), une rhabdomyolyse avec CPK à 200N, une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, les transaminases sont à 3N, l'ammoniémie à 104 µmol/L, le TP spontané à 45%, le facteur V à 42 %. Un traitement antidotique à double dose de N-acétylcystéine (NAC) par voie veineuse est prescrit soit 600 mg/kg sur 20 heures puis 100mg/kg/16h pour une durée totale de 8 jours. Une hémodialyse est instituée. Le choc et l'acidose sont corrigés en quelques heures, avec reprise de diurèse. Le facteur V se corrige spontanément à partir de J3. La cytololyse ne dépasse pas 10N à J2. La patiente sort de réanimation sans séquelle à J13.

Résultats: les explorations toxicologiques par CLHP-UV à barrette de diode, immunodosage (FPIA) avec dilution, et CPG-SM révèle une concentration plasmatique d'admission de 1250 mg/L de paracétamol, avec une ½ vie initiale de 23 h le premier jour, puis de 9 h les 3 jours suivants. La méthémoglobinémie est à 8 % à l'admission, sans sulfhémoglobine. La recherche de médicaments cardiotoxiques ou de psychotropes est négative.

Discussion: une dizaine de cas d'intoxication massive au paracétamol associant coma, acidose lactique, choc, rhabdomyolyse et hyperglycémie, sans insuffisance hépato-cellulaire initiale ont été rapportés (2-5). Flanagan et al. attribuent en 1986 le coma de cinq intoxications à une action cérébrale du paracétamol, sans pouvoir en décrire le mécanisme exact. En effet, les troubles de la vigilance persistent après correction des troubles métaboliques et du choc. Expérimentalement, chez la souris, le paracétamol induit une hypothermie dose-dépendante, ainsi qu'une hypotension artérielle (6). Nous sommes, à notre connaissance, la 2^{ème} équipe à décrire une méthémoglobinémie dans ce cadre. La méthémoglobinémie due au caractère oxydant du métabolite du paracétamol, n'est observée qu'en cas d'intoxication massive chez l'homme, alors qu'elle est commune chez les félins et canidés. La réduction de la demi-vie du paracétamol à partir de J1 dans le cas présenté peut être attribuée à la restauration de la perfusion hépatique et à la NAC. De fortes doses de NAC ont été prescrites en espérant neutraliser le métabolite toxique du paracétamol en l'absence de données stoechiométriques sur le rapport NAC/paracétamol dans les intoxications massives.

- 1- Réan Urg 1998; 7: 643-58
- 2- Human Toxicol 1986; 5: 179-82
- 3- Ann Emerg Med 1999; 33: 452-6
- 4- Clin Toxicol 1998; 36: 239-42
- 5- Vet Human Toxicol 2001; 43(6): 344-8
- 6- Toxicol Appl Pharmacol 1981; 59: 500-7

VALEUR DIAGNOSTIQUE DES PARAMETRES D'OXYGENATION TISSULAIRE LORS DE L'INTOXICATION CYANHYDRIQUE CHEZ LE RAT.

C. Renard ¹, SW. Borron ², F. Baud ²

¹Laboratoire de Biochimie Toxicologie, Clamart, France ; ²Hôpital Fernand Widal Lariboisière Paris, France

Introduction. Chez des sujets suspects d'intoxication cyanhydrique, la lactacidémie est significativement corrélée aux concentrations sanguines de cyanure. Mais des modifications importantes des autres paramètres d'oxygénation tissulaire ont aussi été décrites. Le but de ce travail est de déterminer parmi différents paramètres facilement mesurables en urgence, celui qui est le mieux corrélé aux concentrations sanguines de cyanure.

Méthodes : administration intrapéritonéale de 4 mg/kg de KCN à des rats Sprague-Dawley. Mesures simultanées répétées des gaz du sang et des lactacidémies artériels et veineux fémoraux (ABL™ 715) et des concentrations sanguines artérielles de cyanure (méthode de Rieders). Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM. Les corrélations entre cyanure sanguin artériel et les lactacidémies, la PvO₂, la SvO₂ et la \square SO₂ ont été étudiées par un modèle de régression linéaire.

Résultats. Cette dose de cyanure produit une intoxication sévère mais non létale avec un cyanure sanguine maximum 10 min après l'ip à $2,18 \pm 0,1$ mg/L et une demi-vie d'élimination de $38,4 \pm 3,6$ min. Les lactacidémies maximales artérielles et veineuses sont comparables ($11,0 \pm 2,3$ et $9,6 \pm 1,1$ mmol/L) mais l'artérielle est observée à 10 min après injection, la veineuse à 25 min. Les aires sous la courbe sont comparables. Les modifications des gaz du sang sont précoces avec augmentation non significative de la PvO₂, de la SvO₂ et diminution significative de la différence de saturation artério-veineuse en oxygène mais transitoire car cette dernière n'est significative que seulement à 10 min.

Conclusion. Chez le rat, à la phase précoce de l'intoxication, le cyanure sanguin est le mieux corrélé à la lactacidémie artérielle. Par la suite les lactacidémies artérielles et veineuses sont similaires. Le blocage de la consommation cellulaire d'oxygène mesurée par la PvO₂ est précoce mais n'est que très transitoire. Ces données suggèrent que des mécanismes autres que le blocage de la consommation d'oxygène existent pour expliquer la persistance de l'hyperlactacidémie.

L'INVERSION DES EFFETS RESPRATOIRES INDUITS PAR LE PARAOXON DEPEND ELLE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PRALIDOXIME ?

P Houzé ⁽¹⁾, FJ Baud ⁽¹⁾

⁽¹⁾ INSERM U705, UMR 71-57, HÔPITAL FERNAND WIDAL, 75010 PARIS, FRANCE.

Introduction. L'efficacité des oximes, et notamment de la pralidoxime (PX), lors des intoxications organophosphorées reste un sujet de débat. Celle-ci est évaluée sur leur capacité à réactiver l'activité des cholinestérases (ChE) alors que les bénéfices cliniques sont incertains.

Méthodes. Nous avons réalisé un modèle d'intoxication aiguë chez le rat mâle Sprague-Dawley dans lequel les animaux sont intoxiqués par voie sous-cutanée par le paraoxon (PO) à la dose de 0.215 mg/kg soit 50 % DL₅₀ mesurée dans notre laboratoire. Puis les animaux sont traités par la PX (50 mg/kg IM) 30 min après l'injection de PO, au moment de ses effets maximaux. La ventilation de repos est étudiée par plethysmographie corps entier chez l'animal éveillé. L'activité des cholinestérases sanguines totales est mesurée à 324 nm en utilisant le propionylthiocholine comme substrat.

Résultats. Dans une pré-étude, chez l'animal non intoxiqué, nous avons montré que la dose de 50 mg/kg IM de PX maintient les concentrations plasmatiques de PX supérieures à 4mg.L⁻¹ durant 35 minutes. Le PO provoque une diminution de la fréquence respiratoire due à une augmentation du temps expiratoire associée à une augmentation du volume courant sans modification de la ventilation minute. L'activité des ChE diminue à 40% de la valeur de base. La PX induit 1) une réactivation rapide, totale et prolongée de l'activité des ChE (180 min de l'étude) 2) une correction rapide (< 5 min) et complète des modifications de la ventilation de repos induite par le PO mais seulement de façon transitoire (< 30 min). La mesure simultanée des concentrations plasmatiques de la PX montre que son effet antidotique est concentration-dépendant.

Conclusion. Nos données montrent que la réactivation de l'activité des cholinestérases est une condition nécessaire mais non suffisante pour rendre compte des effets antidotiques respiratoires de la PX in vivo dans un modèle d'intoxication par le PO. En effet, une récurrence des effets respiratoires survient alors même que l'activité des cholinestérases a été normalisée, mais que la concentration plasmatique de pralidoxime est devenue inférieure à 4 mg/l. Ceci suggère que cette concentration aurait un rôle dans l'effet thérapeutique de la pralidoxime indépendant de la réactivation des cholinestérases.

L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË MODIFIE LA PHARMACOCINETIQUE DE LA PRALIDOXIME, ANTIDOTE DES ORGANOPHOSPHORES, CHEZ LE RAT

F. J. Baud¹, M. Kayouka¹, J.M. Warnet², P. Houzé¹

¹INSERM U705, UMR 7157, Université Paris V, Université Paris VII et

²Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie Paris V, 4-6 avenue de l'Observatoire, Paris, France.

Introduction : le méthylsulfate de Pralidoxime (Contrathion®) (PRX) est l'antidote des intoxications par les organophosphorés. L'efficacité de l'antidote dépend de sa concentration plasmatique qui doit être supérieure à 4 mg.L⁻¹. La pharmacocinétique de la PRX se caractérise par une absorption complète, pas de liaison aux protéines, pas de métabolisme et une excrétion rénale, à l'origine d'une demi-vie d'élimination très brève (< 60 min). En milieu civil, les intoxications par produits phytosanitaires s'observent chez des sujets sans mais aussi avec des antécédents rénaux. Le but de cette étude a été d'étudier l'effet d'une insuffisance rénale aiguë sur la cinétique de la PRX chez le rat.

Matériels et Méthodes : Nous avons développé un modèle d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez le rat provoquée par l'injection de bichromate de potassium. Le premier jour, des rats mâles Sprague-Dawley (250-350 g) recevaient du bichromate de potassium par voie sous-cutanée (15 mg.Kg⁻¹) et étaient gardés pendant 4 jours en cages métaboliques. Le deuxième jour, les animaux recevaient de la PRX (50 mg.Kg⁻¹) par voie IM. Les prélèvements sanguins étaient collectés durant 180 min après injection de PRX et les urines pendant 48 heures après l'injection. Les concentrations plasmatiques de PRX ont été mesurées par chromatographie liquide avec détection électrochimique. Les concentrations urinaires de PRX ont été mesurées par électrophorèse capillaire.

Résultats : Une IRA a été observée dans les 48 heures qui suivaient l'injection de bichromate. Les cinétiques de PRX étaient significativement différentes entre les groupes contrôle et traités (augmentation des T1/2 alpha et bêta par un facteur 2, IRA vs contrôle). Il n'y avait pas de différence significative des Cmax. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) dans le groupe traité étaient 3 fois plus grandes que dans le groupe contrôle (2661.0 +/- 535.6 vs 976.3 +/- 29.7). Les volumes de distribution n'étaient pas modifiés. Au contraire, la clearance de la PRX était significativement diminuée dans le groupe traité. Il existait une corrélation linéaire positive entre d'une part les AUCs et d'autre part tant les valeurs de créatininémie que les clearances de celle-ci.

Discussion : Cette étude montre des différences significatives des cinétiques de la PRX chez des rats à fonction rénale normale et à fonction rénale altérée. L'IRA ne modifie pas la distribution de la PRX mais diminue significativement son élimination. La cinétique de la PRX plasmatique est corrélée avec la créatininémie. D'un point de vue clinique, ces données suggèrent que les doses de PRX doivent être adaptées à la fonction rénale et l'intérêt des dosages plasmatiques pour l'adaptation de posologie. Des études complémentaires devront préciser si cette modification de la cinétique de la PRX induite par l'IRA modifient aussi son efficacité antidotique.

Cette étude a été subventionnée par les Laboratoires SERB

METHEMOGLOBINEMIE SEVERE LORS D'INTOXICATION A L'ANILINE : L'EXANGUINO-TRANSFUSION RESTE LE TRAITEMENT D'URGENCE.

M.Pinsard¹, H. Nanadoumgar¹, J.Nouveau², C.Giraud³, P.Mura⁴, R.Robert¹, O.Pourrat¹

¹ Service de réanimation médicale CHU de Poitiers 86021 cedex, ² Service de réanimation médicale CH J. Monod Le Havre 76000, ³ EFS CHU de Poitiers, ⁴ Laboratoire de toxicologie CHU de Poitiers.

Introduction : L'intoxication massive par l'aniline, que celle-ci soit inhalée ou ingérée, s'accompagne d'une méthémoglobinémie (MetHb) sévère avec hypoxie menaçant rapidement le pronostic vital. Le traitement d'urgence des MetHb, institué en première intention reste le bleu de méthylène (B.M) associé à l'oxygénation à fort débit et éventuellement à l'acide ascorbique. En l'absence d'amélioration après ce traitement, plusieurs auteurs recommandent de répéter les injections de B.M

ne réservant l'exsanguino-transfusion qu'aux contre-indications du B.M ou aux hémolyses associées aux MetHb (1,2).

Méthode et résultats : Pour illustrer cette discussion nous rapportons deux observations de MetHb sévère après intoxication à l'aniline.

Patient 1 : Agé de 41 ans, admis pour troubles de conscience, nausées, cyanose sans détresse respiratoire. Ce tableau survient sur son lieu de travail alors qu'il confectionne de la poudre de di-chloro aniline. A l'admission : CaO₂ sous 12 l d'O₂ 6.7 ml – SaO₂ 34% - MetHb 65% associée à une acidose lactique. Après mise sous ventilation mécanique, injection de B.M, la MetHb chute à 49% (H4). Une exsanguino-transfusion est réalisée permettant de ramener la SaO₂ à 90% et la MethB à 1.5% (H13). Le patient quitte le service de réanimation sans séquelles à H28.

Patient 2 : Agé de 55 ans, admis pour confusion d'allure post critique, vomissements et cyanose intense sans détresse respiratoire. Ce tableau clinique survient à son domicile sans que les circonstances de survenue soient connues. A l'admission CaO₂ sous O₂ pur 7.2 ml - MetHb 68.4%. Après vidange gastrique, institution d'une ventilation mécanique, d'une injection de 2 ml/kg de B.M et de 1g de Vit C la MetHb chute à 25.5% (H4). A H8 réaggravation de la cyanose et élévation de la MetHb à 64%. Malgré deux réinjections de B.M, on observe aucune amélioration clinique ni biologique (CaO₂ 5.2 ml, MetHb 69% à H18). Une exsanguino-transfusion partielle est réalisée associée à la réinjection de B.M (dose totale 7 ml/g) sans aucune amélioration clinique ni biologique. Des signes de défaillances multiviscérales apparaissent et malgré une 2^{ème} exsanguino-transfusion permettant de ramener la MetHb à 4.6% , CaO₂ 15.9 ml, le patient décède à H40 dans un tableau de défaillance circulatoire.

L'analyse du liquide gastrique met en évidence un pic élevé d'aniline. Le dosage de l'activité de G6-PD est normal.

Discussion : Ces deux observations soulignent un certain nombre de points déjà rapportés dans la littérature. - La rechute d'une méthémoglobinémie après une injection de B.M dans un contexte d'intoxication inconnue doit faire évoquer soit un déficit en G6-PD soit une ingestion massive d'un toxique méthémoglobiniant (Dapsone*, aniline, nitrates, antimalariques, sulfonamides). L'importance de la MetHb et l'absence de normalisation après une injection de B.M doit faire instituer une exsanguino-transfusion surtout si il apparaît ou persistent des signes de souffrance tissulaire hypoxique (troubles de conscience, altérations cardiocirculatoires, acidose lactique). La présence d'une hémolyse d'emblée ou après traitement par B.M rend peu efficace la poursuite du B.M et impose également l'exsanguino-transfusion. (3,4)

Conclusion : Compte tenu du risque vital d'un tableau sévère de méthémoglobinémie toxique, l'exsanguino-transfusion doit être réalisée sans retard après une première injection de B.M :

- si les valeurs de MetHb dépasse 45 à 50%
- si le toxique identifié est épurable notamment dans le cas d'ingestion massive
- si la première injection de B.M ne permet pas une normalisation des valeurs de MetHb
- si il apparaît une rechute clinique après cette première injection de B.M

- 1- Bradberry SM ; Toxicol Rev 2003 ; 22 (1) : 13
- 2- Modarai B ; Emerg. Med J 2002 ; 19 (3) : 270
- 3- Mier R. ; J Toxicol Clin Toxicol 1988 ; 26 : 357
- 4- Martinez MA ; J Anal Toxicologie 2003 ; 27 (4) : 221

INTOXICATION ACCIDENTELLE FATALE PAR WHITE SPIRIT CHEZ UN ENFANT DE 15 MOIS

C. Zagagnoni¹, E. Ghosn², M. Sidatt³, F. Hallalel⁴, S. Sabouraud¹, P. Frantz¹, C. Pulce¹, J. Descotes¹

¹ Centre Antipoison, Bât. A, 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03

² Service de pédiatrie et de néonatalogie, Centre hospitalier William Morey, BP 120, 71321 Châlon-sur-Saône

³ Service de pédiatrie 2, Centre hospitalier universitaire de Dijon, BP 77908, 21079 Dijon Cedex

⁴ Service de réanimation néonatale et pédiatrique, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 75571 Paris Cedex 12

Introduction

Nous rapportons un cas d'ingestion accidentelle de white-spirit d'évolution fatale chez une enfant de 15 mois.

Epidémiologie

Le CAP de Lyon a recensé un peu plus de 1500 expositions au white-spirit de novembre 1999 à septembre 2006. La majorité concerne des enfants âgés de 1 à 4 ans. Le cas que nous rapportons est le seul décès d'origine accidentelle durant cette période. Les décès par ingestion accidentelle d'hydrocarbures chez l'enfant restent exceptionnels, estimés à moins de 1 % dans la littérature.

Physiopathologie

Le white-spirit est un mélange d'hydrocarbures aromatiques, paraffiniques et cyclo-paraffiniques. En cas d'ingestion, leur toxicité aiguë est digestive, neurologique à forte dose et pulmonaire en cas de fausse-route directe ou secondaire à des vomissements. L'atteinte pulmonaire fait la gravité de l'intoxication. Son mécanisme d'action repose sur une toxicité directe des hydrocarbures sur la muqueuse bronchique, par destruction du surfactant pulmonaire et dissolution des structures alvéolaires lipidiques.

Cas clinique

Une enfant de 15 mois, sans antécédent particulier, ingère accidentellement du white-spirit : elle boit directement à la bouteille et s'inonde le visage. Elle présente immédiatement une suffocation et des vomissements, puis rapidement une hypotonie avec troubles de la conscience. Elle est admise aux urgences à H1. L'examen clinique retrouve une bradypnée expiratoire avec désaturation et une somnolence. Elle présente ensuite des vomissements et un épisode de convulsion généralisée. L'état respiratoire s'aggrave motivant sa mutation en réanimation. Malgré un traitement associant ventilation en oscillations haute fréquence (OHF) et administration de surfactant, son état respiratoire et hémodynamique continue de s'aggraver nécessitant la mise sous assistance respiratoire extra-corporelle (AREC). Le décès survient à J15 par arrêt cardio-respiratoire qui fait suite à de multiples complications (emphysème sous-cutané, hémothorax, pneumothorax récidivant, pneumopéricarde, pneumomédiastin).

Conclusion

La gravité de l'ingestion d'hydrocarbures est liée à leur éventuelle inhalation. Des pneumopathies chimiques de gravité variable sont alors possibles. Très exceptionnellement, un œdème pulmonaire lésionnel avec complications systémiques peut entraîner le décès.

En pratique, une symptomatologie pulmonaire et/ou neurologique précoce signe une intoxication grave qui nécessite une surveillance médicalisée.

FIEVRE DU FONDEUR : CAS CLINIQUE

J. Miranda, E. Revue, A. Carnet, J-M. Brunet

Service des Urgences Hôpital Victor Jousselin, Dreux (France)

Observation :

Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 37 ans se présentant aux urgences à 9h du matin dans tableau de détresse respiratoire aiguë avec toux sèche et crachats hémoptoïques évoluant depuis la veille au soir vers 22 heures. Il n'a pas d'antécédents hormis un tabagisme à 7 paquets années. Il se plaint d'une douleur épigastrique et thoracique brutale constrictive et transfixiante. Il présente une fréquence ventilatoire à 46/min., une saturation à 92%, une pression artérielle à 125/78 mmHg et une fréquence cardiaque à 111/min, la température est à 38,8°C avec frissons. A l'examen, un foyer de râles sous-crépitaux est présent à la base gauche. Les bruits du cœur sont bien perçus et il n'y a pas de souffle ou de frottement péricardique, ni de signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche. L'abdomen est souple et indolore.

La radiographie pulmonaire montre un discret syndrome interstitiel bilatéral et l'ECG une tachycardie sinusale à 110/min isolée. Le pH est à 7,47, la PaO₂ à 63 mmHg, la PaCO₂ à 30 mmHg.

Biologiquement, il existe une polynucléose neutrophile 24,8G/l (dont 88%PN), une CRP à 27mg/l, des CPK à 424 UI/l dont 3.9% de CK-MB, la troponine, les LDH, la lipase sont normaux, les D.Dimères sont négatifs à 302ng/ml (seuil <500).

La veille le patient a soudé « comme à l'habitude » des tuyaux de chauffage en acier galvanisé dans un atelier, dont nous apprendrons à posteriori la panne du système de ventilation.

Sous oxygénothérapie 5 litres/min aux lunettes le patient reste très dyspnéique, mais la saturation en oxygène se normalise rapidement. L'évolution en UHCD a été favorable, avec régression de la fièvre, de la gêne respiratoire et de la douleur thoracique ainsi que la disparition de la toux en 36 heures.

Les hémocultures ainsi que la recherche d'antigène urinaire de légionnelle est négative de même que l'ensemble des sérologies effectuées (légionnelle, chlamydioses, mycoplasma pneumoniae, grippe.).

Discussion :

La fièvre du fondeur est une pathologie typiquement considérée comme bénigne liée à l'inhalation de fumées d'oxyde de zinc, dont les principales caractéristiques sont l'association d'une fièvre, de céphalées, de myalgies avec asthénie, d'un goût métallique, et d'une dyspnée modérée avec toux sèche associée à une polynucléose neutrophile. Débutant 3 à 12 heures après l'exposition, ces symptômes s'amendent spontanément en 3 à 48 heures. La radiographie peut montrer les lésions pulmonaires bilatérales infiltratives diffuses. Les EFR retrouvent une réduction significative de la capacité vitale et de la perméabilité alvéolaire associée à une hypoxémie. L'ensemble est rapidement réversible. La persistance de l'altération de la fonction respiratoire est inhabituelle.

La pathophysiologie est peu claire mais semble refléter un effet toxique direct; plusieurs publications récentes soulignent le lien entre la fièvre du fondeur et l'hyperréactivité bronchique professionnelle. D'exceptionnels cas de fièvre du fondeur compliqués sont rapportés dans la littérature à type d'atteinte sévère inflammatoire systémique associant méningite aseptique, péricardite, pleurésie et pneumonie. L'inhalation aiguë de fumées d'oxyde de zinc peut également être responsable de véritables pneumonies chimiques au pronostic plus réservé.

Le diagnostic de fièvre du fondeur est fondé sur la notion d'exposition aux fumées d'oxyde de zinc, l'examen clinique, et l'évolution rapide vers la normalisation. Il n'y a pas de marqueur biologique spécifique. Le traitement est symptomatique (oxygénothérapie).

Les stratégies préventives de la fièvre du fondeur reposent sur la réduction des concentrations de fumées de métaux sur les sites industriels auxquels sont exposés les professionnels (système de ventilation et d'extraction) et sont de la responsabilité de l'employeur.

Conclusion :

La fièvre du fondeur est une maladie professionnelle aiguë, non exceptionnelle et parfois grave. Et en dépit des stratégies préventives, des cas sporadiques continuent à se présenter aux urgences. C'est la connaissance de cette maladie et la notion d'exposition récente aux inhalations de fumées de métaux, qui vont permettre le diagnostic et limiter la prise en charge symptomatique en excluant des causes de détresse respiratoire plus graves.

DIMETHYLARSINATE DE SODIUM : PLUS DE PEUR QUE DE MAL

N. Ihadadène⁽¹⁾, P. Ubrich⁽²⁾, L. Berthelon⁽¹⁾, C. Tournoud⁽¹⁾, MF. Raspiller⁽¹⁾, V. Schach⁽¹⁾.
F. Flesch⁽¹⁾

(1) Centre Antipoison, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg

(2) Service de Réanimation, Centre Hospitalier Sainte Catherine, Saverne

Introduction : Plus de 70% des produits antifourmis commercialisés en France contiennent du diméthylarsinate de sodium (DMAS), composé organique de l'arsenic (As) peu toxique pour l'homme. Lors d'ingestions, même massives, le risque d'intoxication systémique est faible mais la prise en charge est souvent excessive car le mot "arsenic" fait peur. Une observation permet d'illustrer cet état de fait.

Observation : Un patient de 21 ans ingère, dans un but suicidaire, un antifourmis contenant 2% de DMAS soit une dose de 200 mg et appelle le Centre Antipoison qui préconise alors une hospitalisation pour surveillance clinique simple. Lors de l'intervention du SAMU à domicile 1 heure après la prise, le patient est asymptomatique. Il reçoit sur place 2 comprimés de Succinaptal®. A l'admission en réanimation, l'examen clinique est normal de même que l'ECG, l'échocardiographie, la radiographie du thorax, le bilan biologique ainsi que l'ASP qui ne visualise pas de produit radio-opaque. Il est effectué un dosage de l'As dans les urines de 24 heures avec un résultat à 18500 µg/l d'As soit 34090 µg/g de créatinine (valeur normale pour un sujet non exposé < 10 µg/l)

Le patient est resté asymptomatique et rentre à domicile à J3 avec poursuite du traitement par Succinaptal® pendant 15 jours. Le Centre Antipoison a été recontacté à J12 pour avis sur la poursuite du traitement, le contrôle de l'As urinaire étant à 141 µg/l.

Discussion : Le DMAS est un composé organique de l'As ; la méthylation tend à rendre l'As moins réactif et à faciliter son élimination par voie rénale. Par ailleurs la dose ingérée était faible (200 mg - DL 50 chez le rat : 2600 mg/kg). L'examen clinique ainsi que les examens complémentaires étaient normaux. Il n'y avait donc pas d'indication de traitement antidotique ni de surveillance prolongée en réanimation, ce qui n'avait pas été clairement spécifié par le médecin du CAP. La prise en charge a été guidée par le mot "arsenic" synonyme de "toxique" et la concentration très élevée d'As dans les urines.

Conclusions : Les intoxications par formicide à base de diméthylarsinate de sodium sont bénignes même lors d'ingestions volontaires. En cas d'intoxication par l'As, il est indispensable de faire préciser la nature organique ou minérale du composé ; Il convient également pour le médecin du CAP de détailler précisément avec le médecin urgentiste ou réanimateur tous les points de la prise en charge.

INTOXICATION INHABITUELLE A L'ATROPINE : PREPARATION POUR LAVEMENT BARYTE

A. Marfisi-Dubost¹, R. Dorne², T. Vial³, R. Ducluzeau¹

1 Département d'Urgence et Réanimation médicale Pavillon N Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03

2 Réanimation Centre Hospitalier St Joseph - St Luc 20 quai Claude Bernard 69365 Lyon cedex 07

3 Centre de Pharmacovigilance 162 avenue Lacassagne 69424 Lyon cedex 03

Introduction

Une intoxication inhabituelle à l'atropine utilisée avant la réalisation d'un lavement baryté a été observée dans deux cas que le centre de Pharmacovigilance a permis de réunir.

Cas cliniques

1 -Mr C. âgé de 48 ans est hospitalisé en urgence en raison d'un tableau d'agitation psychomotrice. L'examen note une tachycardie sinusale à 130 battements par minute, une mydriase bilatérale ; une sécheresse buccale, une rétention aiguë d'urines, un ralentissement du transit. Le patient est apyrétique, il n'y a pas d'instabilité hémodynamique ni pas de signes de localisation neurologique. Un scanner cérébral sans injection est négatif. Le bilan biologique montre l'absence notamment d'antidépresseur tricycliques, et il n'y a aucun trouble ionique, ni insuffisance rénale.

En fait l'interrogatoire de l'entourage permet d'apprendre que le patient avait une administration orale de 50 mg d'atropine avant la réalisation d'un lavement baryté prescrit en raison de douleurs abdominales chroniques. Il s'agit donc d'un tableau de syndrome anticholinergique après absorption orale d'atropine.

Le patient est surveillé en unité de soins intensifs et une sédation par benzodiazépines, est réalisée (midazolam en perfusion). L'amélioration est progressive et la sortie de l'Hôpital est possible au bout de 3 jours.

2- Mr A. âgé de 63 ans est hospitalisé lors de troubles de conscience, avec tachycardie et mydriase. Ces troubles sont apparus 1 h après la prise de 500mg d'atropine per os avant un lavement baryté prévu en raison d'une suspicion de volvulus sur mégadolichocolon. Le patient a un syndrome atropinique avec mydriase, tachycardie sinusale à 130 par minute, TA 170/100 mm Hg, sécheresse des muqueuses, trémulations, troubles de conscience, pas de convulsions. Le traitement comporte réhydratation et sédation par benzodiazépines. L'amélioration est progressive avec reprise rapide d'une conscience normale en quelques heures, l'état confusionnel persistant 48 heures. L'évolution favorable en 72 heures permet son transfert en gastroentérologie.

Discussion

La prescription d'atropine était de pratique fréquente précédemment afin d'assécher les muqueuses et diminuer la motilité. L'usage de spasmolytiques tel le bromure de N butyl hyoscine (Buscopan[®], qui n'est plus commercialisé) a été préféré par la suite et actuellement le Glucagon peut être utilisé.

Ces deux cas sont en relation avec un surdosage accidentel : les doses de 50 mg et surtout de 500 mg sont très importantes : mauvaise interprétation de la prescription, erreur lors de la préparation à l'officine pharmaceutique. Ils sont survenus à un an d'intervalle dans le même cabinet de radiologie, et cette utilisation de l'atropine, déjà rare, comportant un risque d'erreur lors de la préparation magistrale, devrait être très prudente.

A PROPOS D'UN CAS : INGESTION VOLONTAIRE DE LIDOCAINE

E. Revue, J. Miranda, A. Carnet, J-M. Brunet

Service des Urgences Hôpital Victor Jousselin, Dreux (France)

Introduction:

Nous rapportons le cas d'un homme de 31 ans, polytoxicomane (héroïne, cannabis, cocaïne), ayant ingéré volontairement 5 flacons (20 ml) de Lidocaine anesthésique dosée à 10,66 mg et 5 flacons (20 ml) de Lidocaine dosée à 21,32 mg (dose totale: 3 g de Lidocaine). Il présente une crise tonico-clonique généralisée cédant au Rivotril® voie IV. Glasgow 14, morsure de langue. ECG : normal. Après avis du CAP, il reçoit 50 g per os de CARBOMIX®. Surveillance favorable. L'interrogatoire à posteriori confirmera la prise isolée de Xylocaine®. Toxiques plasmatiques (PBT, BZD, ADT) négatif ; Alcoolémie 0g/l. Le dosage de concentration sérique de lidocaïne n'a pu être réalisé. LDH 413 UI/l CPK 114 UI/l. Ionogramme : kaliémie 3,5 mmol/l. Toxiques urinaires : Méthadone 176 ng/ml (seuil 300 ng/ml) Opiacés 10 ng/ml (seuil 300 ng/ml) Cocaïne positif 11702 ng/ml (seuil 300 ng/ml) Amphétamines 100 ng/ml (seuil 1000 ng/ml) Cannabis 52 ng/ml (seuil 100 ng/ml).

Discussion : Les cas de crises convulsives généralisées lors d'intoxication massive à la cocaïne sont bien décrits dans la littérature « body-packers syndrome »(1). La prise de lidocaïne par voie intraveineuse ou orale est responsable d'une dépression myocardique et d'arythmie ventriculaire avec arrêt cardiorespiratoire et/ou collapsus(2,3). Les crises tonico-cloniques généralisées ont été décrites lors d'anesthésies locales à la Xylocaine® visqueuse lors de fibroscopies et pour des doses faibles. Il n'y a pas d'antidote à la prise toxique massive de lidocaïne. Le traitement consiste en une réanimation classique, monitoring cardiovasculaire, benzodiazépines IV, catécholamines en cas de collapsus. Les dosages plasmatiques de la lidocaïne et de son métabolite le monoéthylglycinexylidide (MEGX) sont réalisables par chromatographie et Immunofluorescence.

Conclusion : Les flacons de Xylocaine®, produits couramment utilisés sont d'un usage très fréquent aux urgences. Nous avons retrouvé dans la littérature peu de cas d'ingestion volontaire de lidocaïne avec crise tonico-clonique généralisée isolée. Des mesures de prévention semblent nécessaires pour éviter le stockage de grandes quantités de ce produit à proximité immédiate de patients « à risque ».

Bibliographie:

1. *The body packer syndrome*. Clement R, Fornes P, Lecomte D. Presse Med 2001 Feb 17;30(6):264-7
2. *A fatal case of poisoning by lidocaine overdose--analysis of lidocaine in formalin-fixed tissues: a case report*. [Kudo K](#), [Nishida N](#), [Kiyoshima A](#), [Ikeda N](#). *Med Sci Law*. 2004 Jul;44(3):266-71.
3. *Seizures after a Bier block with clonidine and lidocaine*. [Ahmed, S.U.](#) ; [Vallejo, R.](#) ; [Hord, E.D.](#) Anesthesia and Analgesia, 2004, vol. 99, n° 2, p. 593-594 – Périodique

DETECTION D'EXPOSITIONS SAISONNIERES AU MONOXYDE DE CARBONE

P. Tossa, H. Kassem, J. Manel

Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU de Nancy

Introduction : le dépistage des expositions chroniques au monoxyde de carbone (CO) est rarement réalisé et la prévalence de ces expositions inconnue. L'OMS, sur la base des données publiées, recommande une valeur-guide maximale de la concentration de CO atmosphérique de 10 mg/m³ (9 ppm) pendant 8 heures. La présente étude a pour objectif de mettre en évidence des variations saisonnières du CO expiré (COE) chez des sujets tout venant soumis à des mesures itératives à deux moments de l'année.

Méthodologie : le dosage de CO dans l'air expiré est réalisé par un analyseur de CO EOLYS, (réponse ultra rapide ; sensibilité 1 ppm). Chez le même sujet, deux mesures espacées de 4 à 5 mois sont réalisées. Les premières mesures se situent en période de chauffe ; les secondes sont réalisées au printemps ou en été. Le COE est dosé entre 9h30 et 11 h, soit deux à quatre heures après le départ du domicile. Les personnes ont été amenées en taxi. Un questionnaire, administré préalablement, permet de ne garder que les sujets potentiellement exposés au CO d'une source de chauffage par combustible fossile. Les sujets fumeurs sont exclus. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison des valeurs appariées.

Résultats : 116 sujets lorrains des deux sexes ont bénéficié des mesures. L'âge moyen de la population est de 17 ans sans différence d'âge entre les sexes. Dans le 1^{er} groupe (saison froide), la médiane est à 3 ppm (90^e centile : 4 ppm) ; dans le 2^e groupe, la médiane est à 0 ppm (90^e centile : 3 ppm). Trois sujets ont un COE supérieur à 9 ppm dans le groupe 1 et à 2 dans le groupe 2. Chez le même sujet, les valeurs mesurées de COE sont significativement plus élevées lors de la première visite ($p = 0,008$).

Discussion : même si elles sont globalement peu élevées, et telles quelles loin de poser problème, les valeurs de COE sont systématiquement plus élevées au cours de la période froide. Chez les 2 sujets qui avaient plus de 9 ppm à la deuxième visite, la mesure a eu lieu en mars 2006, période où les chauffages étaient encore utilisés. Les mesures sont réalisées avec un recul de plus deux heures depuis le départ du domicile, alors que la demi-vie spontanée du CO dans le sang est de 320 minutes à l'air libre : le niveau faible des valeurs mesurées ne surprend pas. L'origine chauffage, bien que très plausible, ne peut être discriminée ici et reste du domaine de l'hypothèse. L'exposition au CO au cours du transport est toujours possible, de même que l'exposition fortuite à la fumée de tabac.

Conclusion : dans cette étude, les mesures de CO expiré sont significativement plus élevées ($p < 0,008$) en période froide. Trois cas (2,5 %) exposés au-delà du seuil considéré comme acceptable durant 8 heures par l'OMS ont été dépistés. La prévalence de l'exposition chronique au monoxyde de carbone doit être étudiée plus avant compte tenu de ses conséquences possibles sur les tissus les plus sensibles de l'organisme.

DETERMINANTS DES MODIFICATIONS DES CONCENTRATIONS DE LA PROTEINE DE CLARA (CC16) DANS LE SERUM ET LE LIQUIDE DE LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE LORS D'UNE ATTEINTE PULMONAIRE TOXIQUE

P. Hantson¹, A. Bernard², C. Hermans².

¹Département des soins intensifs, ²Unité de toxicologie industrielle et de médecine du travail. Cliniques universitaires St-Luc, Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique.

Objectif : La protéine de Clara est une protéine de 16 kDa (CC16) sécrétée par les cellules non ciliées de l'épithélium trachéobronchique. Elle peut être détectée dans le sérum après diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Lors d'altérations de cette barrière par un processus toxique, les concentrations sériques de CC16 sont habituellement augmentées. Cependant, la CC16 étant éliminée par filtration glomérulaire, les modifications des concentrations sériques peuvent être influencées par la clairance rénale. Nous avons analysé dans un modèle animal la cinétique et les déterminants des concentrations de CC16 dans le sérum et le produit du lavage broncho-alvéolaire (LBA) suite à l'exposition à différents toxiques.

Méthodes : Les rats ont été exposés à 4 toxiques systémiques choisis pour leur capacité de léser les cellules bronchiolaires de Clara (4-Ipomeanol-IPO), l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire (alpha-naphtylthiourea-ANTU) ou de produire une atteinte rénale, soit isolée (chromate de sodium -Na₂CrO₄) ou en association avec une atteinte pulmonaire (paraquat-PQ). Les modifications de la CC16, des protéines totales, de l'albumine, et de la cystatine-C ont été déterminées dans le surnageant du LBA. Les concentrations de CC16, de cystatine-C et de créatinine ont aussi été déterminées dans le sérum. Les déterminants affectant la concentration sérique de CC16 ont été identifiés par un modèle de régression linéaire qui a considéré comme variables indépendantes la synthèse pulmonaire de CC16 (estimée par la concentration de CC16 dans le LBA), la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire aux protéines (estimée la base des concentrations d'albumine ou de cystatine-C dans le LBA) et la clairance rénale (estimée sur base des concentrations sériques de créatinine ou de cystatine-C).

Résultats : Les lésions bronchiolaires provoquées par IPO ou ANTU ont provoqué une augmentation précoce mais transitoire de la CC16 dans le sérum, parallèlement aux modifications observées pour l'albumine dans le BAL, suivie d'une diminution secondaire tant dans le LBA que dans le sérum. Une discrète réduction de la CC16 dans le LBA est notée 1 heure déjà après l'exposition au paraquat, avec une réduction moyenne de 40% des concentrations de CC16 dans le LBA. Dans le sérum, la concentration de CC16 s'élève à plus de 400% des valeurs basales suite à l'apparition de l'insuffisance rénale. Avec le PQ et Na₂CrO₄, la majoration de la CC16 est principalement déterminée par le degré de l'insuffisance rénale et est indépendante des modifications de la CC16 dans le LBA.

Conclusions : Dans le LBA, la concentration de la CC16 est principalement déterminée par le nombre et/ou l'intégrité des cellules de Clara. On peut considérer qu'elle y constitue un marqueur sensible d'une toxicité cellulaire. Dans le sérum, les modifications de la CC16 sont aussi influencées par des facteurs extra-pulmonaires, et plus particulièrement par les modifications de la filtration glomérulaire.

DE LA REGLEMENTATION AU RISQUE : EXEMPLE DES BIFLUORURES

L. Feerrari, P. Boltz, P. Tossa, J. Manel

Centre antipoison et de toxicovigilance – CHU de Nancy – 54035 Nancy Cedex

Introduction : les intoxications par le fluorure d'hydrogène ou HF (CAS 7664-39-3) sont potentiellement très graves. L'évolution létale à bref délai est possible, notamment par défaillance cardiaque. Hors cette situation, la cinétique d'apparition des lésions en fait une intoxication insidieuse, souvent initialement sous évaluée. De ce fait, la réglementation européenne a fortement incité à retirer du marché des produits grand public (GP) les préparations contenant de l'HF ou à les remplacer par des compositions n'en contenant pas (directive européenne 92/59/CEE du 29 juin 1992 remplacée par la directive 2001/95/CE du 3 décembre 2001 relatives à la sécurité générale des produits). La solution fréquemment retenue a été de remplacer l'HF par un bifluorure.

Méthodologie : dans la Base nationale produits et compositions, 63 produits contenant des bifluorures, dont la composition est ultérieure à la directive, ont été recensés. La majorité des produits est à destination des professionnels (49 professionnels ; 14 GP). Les principaux usages GP retrouvés sont : décapants de métaux (14 %), antirouilles pour linge (43 %), éclaircissants pour le bois (29 %) et nettoyeurs de jantes de voiture (14 %).

Résultats : en solution aqueuse, les bifluorures se décomposent en sel de fluorure et en HF, réaction majorée en milieu d'acide. Dans 64 % des préparations GP, on note la présence conjointe de bifluorure et d'un acide. Dans 4 cas, cet acide est de l'HF (concentrations de 0,2 à 16 %). Les pH vont de 1 à 8. Trois bifluorures ont été identifiés : un d'ammonium (CAS 1341-49-7), un de potassium (CAS 7789-29-9) et un de sodium (CAS 1333-83-1). Chacun est présent dans respectivement 84, 14 et 2 % des compositions. A une exception près, seul le bifluorure d'ammonium est utilisé dans les compositions à destination du GP.

Les FDS font rarement mention du risque lié à la présence d'HF par dissociation des bifluorures dans les compositions, seule la mention « corrosif » est spécifiée quand le pH l'exige. Des accidents graves (dont deux décès en 1998 aux USA) sont survenus lors d'ingestion par des enfants de bifluorure d'ammonium (produit nettoyant de jantes auto). Le volume calculé est de 3 mL pour une concentration en bifluorure d'ammonium de 13,5 %.

Dans les compositions GP, le taux de bifluorure d'ammonium varie de 0,05 % à 29 %, taux potentiellement létal.

Conclusion : tout en respectant la réglementation européenne, des préparations accessibles au GP comportent donc des quantités d'ion fluorure pouvant entraîner une intoxication grave voire un décès lors d'une ingestion accidentelle. Ceci est contraire à l'esprit de la directive de 1992, reprise en 2001, et devrait à terme être pris en considération.

INTOXICATIONS VOLONTAIRES DE L'ENFANT. EVOLUTION EN 10 ANS DU PROFIL TOXICOLOGIQUE PERCU D'UN CENTRE ANTIPOISON.

H. Kassem, M. Kassem, B. Rihn., J. Manel

Centre antipoison et de toxicovigilance – CHU de Nancy

Objectifs : étudier l'évolution, à 10 années d'intervalle, des profils toxicologiques des intoxications volontaires des enfants de 7 à 15 ans.

Matériels et méthodes : dossiers de cas colligés au centre antipoison durant les années 1994-1995 et 2004-2005. Statistiques descriptives. La comparaison des données qualitatives est réalisée par un test du Khi 2 dans le cas général et le calcul des probabilités exactes quand les effectifs sont trop faibles.

Résultats : la fréquence relative des intoxications volontaires de l'enfant, pour lesquelles le centre antipoison est consulté, a diminué d'un facteur trois (1,8 % vs 0,6 % ; $p < 10^{-5}$). De façon inchangée, la prédominance féminine perdure (76 % vs 82 % ; ns). La répartition selon l'âge est superposable ; de rares intoxications volontaires sont rapportées dès l'âge de 7 ans ; la fréquence croît linéairement de 10 à 15 ans.

Les xénobiotiques les plus usités sont les médicaments (resp. 95,8 % et 93,5 %) et les produits ménagers (resp. 1,9 % et 4,6 %) ; l'accroissement d'usage des produits ménagers est significatif ($p < 0,02$).

Parmi les médicaments, si les psychotropes restent les agents les plus utilisés (resp. 16,7 % et 16,1 %), les antalgiques – et tout particulièrement le paracétamol – sont en progression (resp. 17,6 % et 23,5 % ; $p < 0,05$).

Aucune intoxication par des cardiotropes ou des anorexigènes n'est rapportée dans la dernière série.

Une évaluation de risque plus élevée est réalisée initialement, qui conduit à de plus nombreuses hospitalisations (resp. 79,3 % et 88,5 % ; $p < 0,02$).

L'évolution somatique a été favorable dans tous les cas.

Discussion : l'évolution des profils d'intoxication, tels que peut l'appréhender un centre antipoison, est probablement biaisée par l'évolution des connaissances toxicologiques des médecins de l'urgence et des pédiatres. La consultation d'un centre antipoison n'est utile que si le médecin toxicologue peut apporter son expérience au clinicien en charge du patient. Pour la plupart des médicaments, cet avis en urgence n'est souvent plus une nécessité. Il peut l'être dans les cas plus graves, observés plus nombreux parmi les demandes. Le plus souvent inconnus du clinicien dans leur composition, les produits ménagers donnent lieu à des appels plus fréquents...

Conclusion : en 10 ans, les intoxications volontaires de l'enfant suscitent trois fois moins de demandes au centre antipoison. Les médicaments restent les principaux agents en cause, avec cependant une diminution des psychotropes au profit des antalgiques ; cardiotropes et anorexigènes ne sont plus retrouvés dans cette série. Le risque d'intoxications volontaires de l'enfant, connues d'un centre antipoison dans la période récente, est évalué comme plus important.

PILE « BOUTON » : PHYSIOPATHOLOGIE ET GESTION DU RISQUE

E. Puskarczyk, B. Rihn, L. Ferrari, H. Kassem, J. Manel

Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU de Nancy

Introduction : l'ingestion de corps étrangers reste un accident classique chez l'enfant. La miniaturisation des appareils domestiques, jouets et jeux vidéo facilite l'accès à un nombre croissant de piles de petite taille, ou « pile bouton ». Si une très large part des ingestions se solde par une évolution favorable sans traitement, l'actualité médicale récente nous rappelle l'issue fatale possible, même en cas de prise en charge initiale rassurante. Nous proposons la discussion des mécanismes physiopathologiques des complications digestives suivie d'un protocole de prise en charge des accidents d'ingestion d'une pile bouton.

Méthodologie : la revue de la littérature médicale associée à une étude précise des caractéristiques électrochimiques des piles bouton disponibles actuellement sur le marché français nous permettent d'envisager différentes hypothèses sur les mécanismes impliqués ; des données expérimentales nous permettent de les discuter.

Résultats : l'enclavement transitoire d'une pile bouton dans le bas œsophage peut ne pas être objectivé par l'exploration radiologique première ; un contact, même de courte durée, avec la muqueuse oesophagienne peut suffire à conduire à une lésion retardée, y compris en cas d'émission du corps étranger dans les selles. Des diagnostics erronés d'infection ORL ou digestive peuvent être posés sur les premiers symptômes de ces complications : ils retardent la prise en charge du risque de médiastinite, d'une perforation ou d'une fistulisation. Les différents mécanismes en cause oeuvrent de manière synergique et sont de plusieurs ordres : électrique, chimique, thermique et mécanique.

Conclusion : l'ingestion d'une pile bouton par un enfant relève de l'urgence médicale, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Si la réalisation d'une radiographie thoracique initiale reste de mise, elle ne permet pas d'éliminer l'éventualité de survenue de lésions post-intervallaire : toute symptomatologie digestive haute doit faire réaliser une fibroscopie sans délai, même si la pile a été retrouvée dans les selles depuis plusieurs jours.

INTOXICATIONS MORTELLES PAR LA THÉOPHYLLINE DANS LA VILLE D'IRKOUTSK ENTRE 1999 ET 2005

I.V. Zobnine, I.P. Provado, B.M. Lioubimov

Université Médicale, Centre Toxicologique.
1, Krasnogo Vosstanya, Irkoutsk, 664003, Russie

Introduction. Le but de ce travail est de rapporter les cas d'intoxications mortelles par théophylline observées à Irkoutsk entre 1999 et 2005.

Matériel et Méthode. Étude descriptive rétrospective (1999-2005) avec analyse des documents médicaux des patients hospitalisés au Centre Toxicologique (CT) d'Irkoutsk pour intoxication par la théophylline et dérivés.

Résultats. 3874 intoxications ont été admises au CT entre 1999 et 2005, dont 48 intoxications (1,2%) par la théophylline (5 hommes et 43 femmes - âge moyen $32,3 \pm 10,5$ – extrêmes 16 - 77 ans). Quatre intoxications mortelles ont été observées ; il s'agissait de 2 hommes (30 et 40 ans) et de 2 femmes (31 et 77 ans). Les doses supposées ingérées étaient variables : Euphyllinum : 7,5 g en prise unique dans un cas et 0,75 g sur prise chronique dans un autre cas ; Theopecum Retard : 4,8 g dans un cas et 45 g dans un autre cas. La théophylline avait été prise seule (1 h.), avec de l'alcool éthylique (1 h.), du Phenazepamum (1 f.), du Salbutamolium (1 f.). Les patients décédés avaient des maladies chroniques : troubles du rythme et insuffisance cardiaque (1 h.) ; asthme bronchique (1 f.), dyspnée (1 f.). Le délai ingestion – admission à l'hôpital était variable, de une à 24 h. La durée de prise en charge au CT, entre l'admission et le décès, a été de 20 min à 14 h. Les patients ont présenté : asthénie (4), nausées (4), vomissements (4), céphalées (3), agitation (3), tremblements généralisés (3), crise convulsive (1), myalgies (1), hypotension artérielle (4), tachycardie sinusale (2), fibrillation auriculaire (2), néphropathie avec insuffisance rénale (2). La biologie montrait dans tous les cas une hyperglycémie (7,1 – 13 mmol/L) et une hypokaliémie (3,2 – 3,8 mmol/L).

L'analyse toxicologique qualitative a confirmé la présence de théophylline dans les milieux biologiques. L'examen histopathologique a montré la présence de troubles dystrophiques aigus du myocarde : déformation contractile et fragmentation du sarcoplasme des cardiomyocytes.

Conclusion. Les éléments de gravité des intoxications par la théophylline sont dans notre étude : la notion de prise chronique, l'ingestion de fortes doses de forme à libération prolongée, la présence d'antécédents pathologiques, la survenue de crises convulsives, l'ingestion associée de médicaments d'action synergique et d'alcool, l'hospitalisation tardive, l'âge extrême.