

50^{ème} congrès de la Société de Toxicologie Clinique
Paris, 29 et 30 novembre 2012 en association avec la Société Française de Médecine du Travail et la Société Française de Toxicologie Analytique, la Société de Réanimation de langue française, la Société Française de Médecine d'Urgence

50th congress of the French Society of Clinical Toxicology, in association with the French Society of Occupational Medicine and the French Society of Analytical Toxicology, the French Society of Intensive Care, the French Society for Emergency Medicine

Session 1 : Surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques

01. Place de la biométrie dans la surveillance des expositions professionnelles à des agents chimiques : indications et limites.

C. Nisse

CHRU-Université de Lille2

Adresse e-mail : catherine.nisse@univ-lille2.fr

La biométrie est définie comme « l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés, afin d'évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées ». Elle correspond à la mesure de la dose interne de polluants qu'il s'agisse de la substance elle-même ou de ses métabolites. Par extension, on inclut parmi les indicateurs d'exposition certains marqueurs d'effets précoces (variations de la protoporphyrine zinc érythrocytaire, des cholinestérases...). De même, les adduits à l'ADN ou aux protéines (hémoglobine, albumine) reflètent la dose biologiquement active et témoignent de l'imprégnation de l'organisme par des génotoxiques.

Aux côtés et en complémentarité de la mesure des concentrations atmosphériques de polluants et de l'évaluation de la contamination des surfaces de travail (frottis de surface), la biométrie est un outil d'évaluation objective de l'exposition. Elle contribue ainsi à la démarche d'évaluation du risque chimique, à la gestion et à la prévention de celui-ci ainsi qu'à la traçabilité de l'exposition.

Etant une mesure de la dose interne, elle prend en compte toutes les voies d'absorption d'où son intérêt lors de l'exposition à des substances à pénétration cutané (amines aromatiques ...) ou digestive (poussières métalliques). Elle intègre donc l'utilisation d'équipements de protection individuelle, et permet ainsi d'en vérifier l'efficacité. Elle ne différencie pas les sources d'exposition et donne une estimation globale de l'imprégnation individuelle, qu'elle soit d'origine professionnelles ou non (tabagisme, alimentation...).

Pour certains toxiques cumulatifs, la biométrie permet d'estimer une exposition ancienne.

Dans un certain nombre de cas, l'IBE choisi est, en plus d'un bon indicateur d'exposition, bien corrélé aux effets.

Contrairement aux outils d'évaluation externe de l'exposition, la biométrie prend en compte les caractéristiques individuelles des travailleurs : capacité à prendre en charge les xénobiotiques, pathologie sous-jacente, habitudes personnelles (onychophagie, tabagisme, régimes), hygiène, consommation médicamenteuse....

Elle tient compte également des conditions réelles d'exposition qui peuvent moduler la pénétration des toxiques : charge physique de travail, coexpositions, port d'EPI adaptés ou non...

Elle est donc particulièrement pertinente : pour les substances à pénétration cutanée ou peu volatiles, pour contrôler l'efficacité d'équipement de protection mis en place, pour identifier des travailleurs à risque (soit à l'échelon du groupe en identifiant des secteurs ou postes surexposant, soit à l'échelon de l'individu du fait de ses particularités), lorsque les prélèvements atmosphériques ne peuvent être organisés compte tenu des contraintes de travail, en cas de survenue d'exposition accidentelle, pour des toxiques cumulatifs ou à demi vie longue.

En revanche la biométrie a certaines limites. Des bioindicateurs d'exposition ne sont pas disponibles pour tous les polluants de l'environnement professionnel, ou leur utilisation n'est pas adaptée pour faire ressortir certaines circonstances d'exposition (pics), ou lorsque les effets sont locaux (irritation, causticité), ou si les IBE ont une demi vie trop courte. Les valeurs de référence ne sont pas toujours disponibles. La mise en œuvre d'un protocole de surveillance biologique peut être contraignante et difficile à appliquer dans certains environnements professionnels (modalités de prélèvement, de conservation ...). Le manque de disponibilité, de sensibilité, de précision analytique, et le coût peuvent aussi être des freins à la mise en place de la biométrie en entreprise.

La biométrie est donc un outil précieux, indispensable à la surveillance de l'exposition en milieu professionnel, et encore sous utilisé. Sa mise en œuvre est du ressort du médecin du travail. Elle est aujourd'hui intégrée au cadre réglementaire, notamment relatif à l'évaluation du risque chimique.

02. Choix d'un indicateur biologique d'expositions et mise en œuvre de la surveillance biométrologique en milieu de travail

F. Pillière

EAM, INRS Centre de Paris

Adresse e-mail : florence.pilliere@inrs.fr

La surveillance biologique des expositions professionnelles (SBE) à des agents chimiques fait partie intégrante du cadre réglementaire relatif au contrôle du risque chimique. Le rôle du médecin du travail y est central dans la mesure où il est responsable de la prescription des examens biologiques et en particulier du choix des indicateurs biologiques d'exposition.

Plusieurs éléments vont guider le choix de(s) l'indicateur(s) le(s) plus approprié(s) : ce dernier sera le plus spécifique de la substance à laquelle les travailleurs sont exposés, le plus sensible afin d'apprécier des expositions les plus basses possibles, corrélé aux mieux aux effets sur la santé sinon à l'intensité de l'exposition ; sa demi-vie sera suffisamment longue (> 1h) pour que le prélèvement soit réalisable en pratique de situation de travail et sa stabilité suffisante pour être conservé jusqu'à l'analyse. Il faudra disposer d'une méthode d'analyse et de détection accessible en routine, sensible et spécifique et d'un coût raisonnable. Afin que l'interprétation des résultats de la SBE soit possible, il faudra disposer au mieux d'informations sur la variabilité inter et intra-individuelle, de valeurs de référence dans la population générale et/ou professionnellement exposée.

La mise en place de cette SBE suppose de choisir l'indicateur, le moment et le milieu de prélèvement, les modalités de prélèvement, de transport et de conservation ainsi que le laboratoire compétent pour le dosage. Afin d'appréhender au mieux l'ensemble de ces éléments, certaines connaissances préalables sont nécessaires en terme de toxicocinétique et de métabolisme.

Le médecin du travail qui pose l'indication de la SBE, est responsable de la stratégie de sa mise en place, de la prescription des examens biologiques et de la restitution et de l'interprétation des résultats; cette dernière ne pourra être faite correctement que si des informations sur les conditions d'exposition (poste de travail, produits manipulés, durée, équipements de protection...) ont été recueillies au préalable.

Afin d'aider le médecin dans la mise en place de la SBE, une base de données Biotox accessible sur internet www.inrs.fr/biotox a été mise en place et est mise à jour annuellement.

03. Valeurs limites biologiques d'exposition professionnelle. Principes d'élaboration

M. Falcy

INRS, Paris

Adresse e-mail : michel.falcy@inrs.fr

La surveillance biologique et la métrologie atmosphérique sont deux approches complémentaires pour évaluer les niveaux d'exposition des professionnels à des substances. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur à un agent donné en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Il est donc important qu'en plus des valeurs limites atmosphériques les préventeurs puissent disposer d'indicateurs biologiques pour guider les actions préventives.

L'élaboration des valeurs limites d'exposition est réalisée depuis plusieurs années sur requête de la Direction Générale du Travail. Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNSHTA). L'objectif de cette phase étant de discuter de la possibilité de mettre en place les valeurs limites conseillées et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset (devenue Anses) dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST). Pour réaliser cette mission l'Agence a créé un Comité d'experts spécialisés composés de spécialistes de diverses disciplines (toxicologues, médecins, analystes, épidémiologistes...). Dans sa configuration actuelle le CES tient des réunions plénières pour évaluer les rapports de 3 groupes de travail (Santé, métrologie, biométrie) et élaborer des documents méthodologiques.

Au niveau atmosphérique, trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- une valeur limite d'exposition 8 heures

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire)
- une valeur plafond, valeur à ne dépasser à aucun moment de la période de travail.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associés à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE)¹ fait également partie de cette mission. Dans ce domaine de suivi, plusieurs types de valeurs peuvent être recommandées par le CES :

Pour des substances considérées comme ayant un seuil d'effet, le CES VLEP peut recommander :

- une VLB² basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires.
- une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.
- une Valeur Biologique de Référence (VBR) dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française.
- une VBR dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

Pour des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet :

- une VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .
- une VBR dans la population générale : idem définition précédente.
- une VBR dans une population non professionnellement exposée : idem définition précédente.
- VLB pragmatiques : VLB basée sur un effet sanitaire autre que l'effet cancérogène ou VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

A partir de quelques exemples, nous montrerons les méthodes utilisées pour établir les valeurs limites biologiques. Celles-ci sont encore rares et il apparaît nécessaire de pouvoir augmenter le rythme des propositions de VLB à partir des travaux du CES VLEP de l'Anses et en travaillant en harmonisation avec les autres instances internationales et en mutualisant les connaissances.

¹ Un IBE, C'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE.

² Une VLB est la valeur limite des Indicateurs Biologiques d'Exposition pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger les travailleurs exposés, des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes.

04. Restitution individuelle et collective des résultats de la surveillance biologique de l'exposition

A. Maître, R. Persoons, D. Barbeau

Equipe EPSP, Laboratoire TIMC (UMR 5525), Université Grenoble ; Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU Grenoble

Adresse e-mail : anne.maitre@ujf-grenoble.fr

La restitution des résultats est une étape fondamentale de la surveillance biologique de l'exposition (SBE) qui consiste : 1/ à expliquer les niveaux mesurés et à estimer les risques sanitaires qui en découlent, tant au niveau de l'individu que du groupe auquel il appartient; 2/ à proposer des améliorations tant au niveau technique qu'organisationnel aux responsables et gestionnaires pour diminuer à terme l'incidence des pathologies quand les niveaux d'exposition sont élevés.

Elle s'intègre à la traçabilité individuelle et collective de l'exposition qui est un moyen de suivre l'évolution spatiale et temporelle des expositions professionnelles aux agents toxiques. Elle a pour objectif la prévention primaire des maladies professionnelles en apportant des informations pertinentes sur les niveaux d'exposition d'un individu tout au long de sa carrière professionnelle ou d'un groupe de sujets d'un même secteur industriel ou effectuant une même tâche professionnelle à différentes périodes étalonnées dans le temps. Elle s'intègre totalement à la démarche d'évaluation du risque chimique qui permet la hiérarchisation des risques et l'identification des situations pour lesquelles des actions de prévention - protection sont à mettre en place en priorité afin de supprimer ou de diminuer les risques avant l'apparition de la maladie.

1. Du résultat analytique à l'interprétation biologique

Afin d'interpréter correctement les résultats biologiques fournis par le laboratoire de Biologie Médicale, il est important de connaître la technique analytique utilisée car de celle-ci dépend spécificité et sensibilité. En effet, la méthode de dosage doit être suffisamment spécifique pour ne doser que l'indicateur biologique choisi afin d'éviter les interférences (et donc de faux positifs) mais elle doit être également assez sensible pour détecter de très faibles concentrations de composés et permettre d'éviter les faux négatifs. La limite de quantification (LQ) est précisée sur le résultat du dosage surtout quand la concentration du composé est inférieure à celle-ci ($< LQ$) et la seule mention ND (non détectable) n'est pas acceptable. En effet, il est important de vérifier que la LQ est assez basse pour répondre à l'objectif (respect des valeurs guides ou de la valeur limite biologique) mais aussi pour permettre le dosage du composé en population générale car ces niveaux sont pris également comme niveaux de référence pour les substances cancérogènes.

Avec la diminution des niveaux d'exposition, les composés analysés évoluent (abandon du dosage de l'acide trans,trans-muconique provenant essentiellement de l'alimentation au profit de l'acide S-phénylmercapturique (SPMA) pour la surveillance de l'exposition à de très faibles concentrations de benzène) et les techniques analytiques utilisées sont de plus en plus complexes (ICP-MS pour le dosage des métaux à la place de la SAA, GC-MS ou LC-MS/MS pour les composés organiques (SPMA)) ce qui nécessite d'excellentes compétences analytiques et souvent un traitement pré-analytique de l'échantillon (concentration – purification) et ce qui entraîne une augmentation du coût de l'analyse.

La concordance des résultats d'une même période est analysée qualitativement dans un premier temps puis statistiquement dans un deuxième temps. Les résultats sont tout d'abord étudiés globalement par individu en vérifiant que les niveaux de fin de poste (fin de semaine) sont en général plus élevés ou de même niveau que ceux de début de poste (début de semaine). Puis les résultats du sujet sont comparés à ceux des salariés qui effectuent la même activité (groupe d'exposition homogène ou GEH) au même moment mais aussi aux résultats antérieurs du sujet. Dans un deuxième temps les résultats sont analysés statistiquement par GEH.

En cas de résultat potentiellement aberrant ou de difficultés d'interprétation d'un ou plusieurs résultats (résultat très élevé en début de poste début de semaine, résultat de fin de poste d'un sujet bien plus élevé ou bien plus bas que les autres...), le médecin du travail peut à tout moment contacter le laboratoire pour voir s'il n'y a pas eu un problème de transport, de stockage ou d'analyse mais aussi pour l'aider à comprendre certains résultats. Si le médecin a un doute sur la qualité de l'analyse, il peut demander au laboratoire le résultat de ses contrôles de qualité, internes mais surtout externes, car le médecin prescripteur est responsable du choix du laboratoire. En milieu professionnel, il faut rappeler que seul le dosage de la plombémie impose actuellement une accréditation par le COFRAC.

Tout en tenant compte de la fluctuation des niveaux d'exposition et de l'incertitude de la mesure, chaque résultat est comparé à une valeur de référence ou à des valeurs seuils définissant des plages de niveaux de risques. Alors que cette démarche est justifiée pour les effets toxiques à seuil, l'objectif ultime à atteindre pour prévenir les effets cancérogènes est que les niveaux des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) soient les plus faibles possibles et donc ne diffèrent pas de ceux de la population générale.

2. Restitution individuelle de la surveillance biologique de l'exposition

Les résultats individuels de la SBE relèvent du secret médical. Ils sont de ce fait transmis par le laboratoire au médecin du travail qui les interprète au salarié et le conseille sur l'optimisation des moyens de protection. Le

rendu et l'interprétation d'un résultat biologique est un moment privilégié de dialogue tant sur les conditions de travail et l'activité professionnelle que sur les facteurs personnels du sujet.

L'interprétation individuelle nécessite toujours de resituer le résultat d'un sujet dans le contexte global de l'entreprise, et de le comparer aux valeurs des autres sujets du même GEH ainsi qu'aux valeurs antérieures du sujet. Le niveau d'exposition est comparé aux valeurs de référence en général fournies par le laboratoire qui sont soit des valeurs guides ou valeur limite biologique à ne pas dépasser en milieu professionnel, soit des valeurs de la population générale.

Si certains résultats sont discordants par rapport aux autres résultats du groupe (plus élevé ou plus bas), il est souvent possible de trouver une explication en se référant aux renseignements professionnels (activités du poste, produits utilisés, protection collective et individuelle, incident) et personnels (tabagisme) recueillis au moment du prélèvement. Ces éléments indispensables pour interpréter les résultats devraient figurer sur le rendu des résultats mais malheureusement ceci n'est réalisé que par très peu de laboratoires d'analyses biomédicales.

Pour une meilleure interprétation mais aussi compréhension des résultats par le salarié, il ne faut pas hésiter à lui situer son résultat individuel sur une échelle temporelle représentant l'ensemble de ses résultats au cours du temps mais aussi sur un graphique « spatial » permettant de le positionner au sein du groupe de salariés qui effectuent la même activité. Les explications de l'évolution temporelle et spatiale des résultats sont discutées et/ou recherchées avec le salarié surtout quand les résultats sont discordants par rapport aux résultats attendus. En cas de valeur très élevée sans qu'aucune explication n'ait préalablement été trouvée, il faut rechercher en priorité une activité particulièrement polluante qui serait passée inaperçue, une défaillance des mesures de protection collective ou une mauvaise utilisation des moyens de protection individuelle ce qui nécessite souvent une nouvelle visite de l'atelier. D'autres facteurs peuvent également être en cause au niveau individuel: contamination externe, exposition non professionnelle, facteurs personnels,...

La traçabilité individuelle de l'exposition représente le mécanisme de suivi temporel de l'exposition professionnelle d'un salarié sur le court, le moyen et le long terme. Elle figure dans le dossier médical et permet la rédaction de la fiche de prévention des expositions qui est remise au salarié à son départ de l'entreprise ou en cas d'arrêt de travail consécutif à un accident du travail ou à une maladie professionnelle. Le décret et l'arrêté du 30 janvier 2012 relatif à la fiche de prévention des expositions prévue à l'article L. 4121-3-1 du code du travail devraient permettre d'améliorer la traçabilité individuelle de l'exposition. Elle est également nécessaire pour le suivi médical du salarié par le médecin du travail, mais aussi dans le cadre de la reconnaissance d'une maladie professionnelle, notamment au niveau du système complémentaire, ou de la possibilité de suivi post-professionnel.

3. Restitution collective de la surveillance biologique de l'exposition

Il est important d'identifier des activités à risque plutôt que des individus à risque ce qui souligne tout l'intérêt de la restitution collective des résultats. Celle-ci permet de communiquer et de discuter les résultats anonymisés de la SBE avec les différents responsables et gestionnaires des risques sanitaires tout en respectant le secret médical. L'interprétation collective permet d'identifier les activités à risque à un moment donné et de proposer des actions de prévention au bénéfice des salariés mais aussi d'évaluer l'efficacité des actions de prévention dans le temps.

Pour restituer de façon collective et anonyme les résultats, il est important de décrire la distribution des niveaux d'exposition (médiane ou moyenne géométrique plutôt que moyenne arithmétique, écart type, 95^{ème} percentile et valeurs extrêmes), mais aussi de présenter graphiquement les résultats (« box plots » ou boîte à moustache par exemple) par GEH. Une étude statistique permet de vérifier l'homogénéité des GEH, de vérifier si les niveaux d'un GEH sont statistiquement plus élevés que les autres ainsi que de calculer la probabilité de dépassement d'une valeur de référence. Pour conduire ce type d'étude, il faut avoir un effectif suffisant dans chacun des groupes et l'interprétation est d'autant plus facile que la dispersion des mesures est faible et donc que le GEH a bien été constitué. Par contre, l'interprétation est d'autant plus difficile que la variabilité des mesures au sein du groupe est grande. Dans ce cas, il faut un plus grand nombre de mesures pour pouvoir conclure et surtout s'interroger quant à la fiabilité des groupes constitués. Cette interprétation prend d'autant plus de temps que l'évaluation initiale du risque a été rapide et superficielle.

Bien que dans certaines entreprises peu de données soient disponibles, une interprétation par GEH est toujours possible en regroupant les données de salariés effectuant une même activité au sein de plusieurs entreprises. Pour chaque GEH, les données seront examinées du point de vue de leur cohérence avec les résultats attendus après l'évaluation initiale des expositions, les résultats antérieurs et les résultats de métrologie atmosphérique tout en sachant qu'il existe souvent des discordances entre ces 2 types de mesures mais que la SBE est souvent beaucoup plus proche de l'estimation des risques sanitaires que la métrologie atmosphérique. En effet, cette dernière ne prend pas en compte l'absorption cutanée des substances (voie majeure d'absorption des solvants mais aussi des hydrocarbures aromatiques par exemple), ni l'efficacité des équipements de protection individuelle qui sont d'autant portés que l'exposition est élevée.

4. De la restitution collective à la traçabilité collective de l'exposition

L'Inspection Générale des Affaires Sociales a insisté dans son rapport de 2008 sur l'intérêt de la traçabilité collective de l'exposition et a notamment souligné l'importance de renforcer l'évaluation des risques chimiques en s'appuyant sur la biométrie, en développant la recherche concernant les VLEP et la biométrie (VLB, nouveaux IBE, expérimentation EXPORISQ-HAP), et enfin en mobilisant les Services de Santé au Travail. Le Plan Santé Travail 2010-2014 et le Plan National Santé Environnement 2009-2013 prévoient également d'assurer le soutien de projets et le développement d'outils visant à renforcer le suivi et la traçabilité des expositions professionnelles. Enfin, la Loi du 20 juillet 2011 relative à l'organisation de la médecine du travail, modifiant le Code du Travail, article L4622-2 précise que les services de santé au travail doivent participer au suivi des expositions professionnelles et contribuer à leur traçabilité.

La base de données nationale d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) EXPORISQ-HAP que nous avons développée depuis plus d'une dizaine d'années avec le soutien des institutions nationales et régionales s'appuie sur un réseau de médecins du travail avec qui nous définissons préalablement aux mesurages les groupes d'exposition homogène et la stratégie de prélèvements. Pour chaque échantillon, sont recueillies des données qualitatives d'exposition (quantité et composition des produits, aspects techniques du procédé, descriptif précis de l'activité) et de protection collective (aspiration à la source) et individuelle (masques et gants). La collecte précise et l'enregistrement de ces facteurs déterminants de l'exposition demandent un investissement important tant des SST que de notre équipe et prend souvent bien plus de temps que l'analyse chimique du composé. Toutefois le recueil précis de ces facteurs est indispensable à l'interprétation des résultats de façon individuelle mais surtout collective par entreprise, par groupe d'exposition homogène ou par secteur.

La traçabilité collective des expositions professionnelles au niveau national est en cours de réflexion entre les différents organismes (ANSES, INRS, InVS, CNAMTS-ATMP) car le suivi des expositions professionnelles présente un intérêt majeur pour les acteurs institutionnels de la sécurité sanitaire en milieu professionnel, mais également pour les nombreux intervenants de terrain en vue de la prévention des maladies professionnelles. A l'instar de ce qui a été fait pour les HAP, un système d'enregistrement et de vérification de la qualité des données est à mettre en place au niveau régional tout en développant un réseau et une méthodologie au niveau national permettant un codage standardisé des données et une analyse statistique des données avec un nombre important de mesures pour assurer une traçabilité collective des expositions dans de nombreux secteurs.

Session 2 : Surveillance biologique des expositions à des agents chimiques en population générale

05. Aim and principles of human biomonitoring of exposure to chemical substances in the general population: a harmonised approach in Europe

L. Casteleyn (1), M. Kolossa-Gehring (2), A. Castano(3), M. Esteban (3), J. Angerer (4), H. Koch(4), G. Schoeters (5), E. Den Hond (5), O. Sepai (6), K. Exley (6), L.E. Knudsen(7), M. Horvat(8), L. Bloemen(9), A. Joas (10), R. Joas (10), P. Biot (11), D. Aerts (11).

(1) Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; (2) Umweltbundesamt, Berlin, Germany; (3) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; (4) Institute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance (IPA), Bochum, Germany; (5) Flemish Institute for Technological Research, Mol, Belgium; (6) Health Protection Agency, London, UK; (7) University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; (8) Josef Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia; (9) Environmental Health Service International, Hulst, The Netherlands; (10) BiPRO GmbH, Munich, Germany; (11) Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment, Brussels, Belgium.

Adresse e-mail : ludwine.casteleyn@med.kuleuven.be

The European Environment and Health Strategy, launched in June 2003 by the European Commission aimed at gaining a better understanding of the complex interactions between environment and health in order to take action to reduce the impact of environmental factors on human health. In 2004 the Commission adopted a Communication on the Environment and Health Action Plan 2004 - 2010 in which the value of human biomonitoring (HBM) and the relevance and importance of coordination of HBM programmes in Europe were recognised. In Action 3 of the Action Plan, the Commission announced the development of a coherent approach to HBM in Europe in close cooperation with the Member States. A European pilot study was proposed as to "test the hypothesis that HBM in the field of environment and health can be performed in a coherent and harmonised approach throughout Europe by means of commonly developed protocols, strategies and scientific tools ensuring reliable and comparable data, whilst also leading to a more effective use of resources" and was implemented by the EU funded projects COPHES and DEMOCOPHES. After extensive exchanges of expertise, experiences and expectations, a EU common protocol was proposed and subsequently translated in national operational procedures, with the required adaptations to fit with the national situation. The harmonised study

protocol contained detailed provisions and procedures for (i) selection of study participants, recruitment and fieldwork; (ii) selection of biomarkers under investigation; (iii) biological sample handling in terms of sample collection, transport, sample preparation, analysis, and quality assurance; (iv) data management and evaluation including data storage at national level, coding, data transfer to a European central database and data interpretation; (v) communication comprising strategic approaches and practical material in terms of information letter, invitations etc.; (vi) ethics and data protection; and (vii) a train the trainer programme. For some elements of the protocol more than one option was proposed to allow a better alignment with the national particularities (e.g. recruitment via national population registers or via schools). A central element was the implementation of quality assurance and control strategies at all levels. For the pilot study, children (age group of 6-11) were defined as the primary target group of the study with their respective mothers up to the age of 45 years. Recruitment of 240 individuals (120 mothers and 120 children) per participating country was anticipated, with an exception for small countries (60 mother-child pairs). Urinary cadmium, mercury in hair and urinary cotinine were selected as biomarkers of exposure covered by sufficient analytical experience. Phthalate metabolites in urine were added to take into account currently increasing public and political awareness for emerging types of contaminants. Some countries measured a few additional substances. The protocol has now been tested through DEMOCOPHES. A common approach to HBM was demonstrated in 17 countries allowing to (i) generate for the first time comparable data for selected substances and (ii) provide recommendations for further studies and programs.

Acknowledgements to all partners in DEMOCOPHES and COPHES.

COPHES is funded under the 7th framework program of the EU (DG Research – No. 244237)

DEMOCOPHES is carried out thanks to a joint financing of 50% from the European Commission program LIFE+ (DG Environment – Life09 ENV/BE000410) and 50% from each participating country.

06. Biosurveillance de la population française vis-à-vis de l'exposition à des agents chimiques. L'étude nationale Nutrition-Santé (ENNS)

N. Fréry¹, A. Saoudi¹, L. Guldner¹, R. Garnier², A. Zeghnoun¹, G. Falq¹, M.L. Bidondo¹, B. Bérat¹, A. Maître³, D. Olichon⁴, V. Cirimèle⁵, A. Leblanc⁶, T. Goën⁷, K. Castetbon¹

1/ Institut de veille sanitaire (InVS), Saint Maurice, France – 2/ Centre antipoison, Hôpital Fernand-Widal, Paris, France – 3/ Lab. de toxicologie professionnelle et environnementale, TIMC (CNRS Unité 5525), CHU, Grenoble – 4/ Lab. Pasteur-Cerba, Cergy-Pontoise – 5/ Lab. ChemTox, Strasbourg – 6/ Institut de santé publique du Québec (INSPQ), Montréal, Canada – 7/ Université d'Erlangen, Allemagne

Adresse e-mail : n.frery@invs.sante.fr

Introduction : Pour la première fois en France, les concentrations biologiques de plusieurs polluants de l'environnement ont été mesurées sur un échantillon représentatif de la population, dans le cadre d'une étude de biosurveillance, l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS). L'Institut de veille sanitaire (InVS) a estimé l'exposition de la population française à diverses substances chimiques présentes dans l'environnement et l'alimentation, par la mesure de 42 biomarqueurs d'exposition. Ces biomarqueurs correspondent à 11 métaux (antimoine, arsenic, cadmium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium et vanadium), 6 polychlorobiphényles non-dioxin-like (PCB-NDL) et 3 familles chimiques de pesticides (12 organochlorés parents ou métabolites, 6 métabolites d'organophosphorés et 5 métabolites de pyréthrinoides). La biosurveillance permet une approche intégrée des différentes sources et voies d'exposition à ces substances par leur mesure directe dans l'organisme et ainsi, de mieux appréhender l'exposition globale, la dose interne et les risques sanitaires encourus. Cette présentation porte sur les niveaux de biomarqueurs observés et les facteurs qui influent sur ces concentrations.

Matériel et méthodes : La population du volet environnemental de l'étude ENNS était la population adulte française métropolitaine âgée de 18 à 74 ans, résidant en ménage ordinaire (hors institution) en 2006-2007, incluse selon un sondage complexe (à 3 degrés et stratifié selon la taille de la commune de résidence). Les concentrations biologiques de métaux (hors mercure) ont été dosées dans un sous-échantillon aléatoire d'environ 2000 personnes et celles de mercure, pesticides et PCB ont été dosées dans un sous échantillon aléatoire d'environ 400 adultes. Le mercure dans les cheveux a également été dosé dans un sous-échantillon aléatoire d'environ 1400 enfants âgés de 6 à 17 ans. Ces substances chimiques ont été mesurées dans des échantillons de sang, d'urine ou de cheveux et des données sur les caractéristiques individuelles (âge, sexe, IMC, etc.), l'environnement et l'alimentation ont été recueillies. Les biomarqueurs ont été dosés dans des laboratoires français, canadien et allemand qui ont fait l'objet d'un contrôle important d'assurance qualité. Les analyses statistiques descriptives (avec prise en compte du plan de sondage complexe) et analytiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS version 9.1 et R (Survey, version 2.12).

Résultats et discussion : Les résultats indiquent que la population française présente des niveaux d'exposition aux métaux et aux pesticides organochlorés (HCB, HCH, DDT, DDE, chlorophénols) globalement bas et conformes aux niveaux observés à l'étranger.

La plombémie moyenne des adultes était de 25,7 µg/L. Elle a baissé de façon importante (de l'ordre de 60 %) depuis la précédente étude, réalisée en 1995. Seulement 1,7 % des participants avaient une plombémie supérieure à 100 µg/L. Pour le cadmium, la concentration urinaire moyenne était de 0,29 µg/g de créatinine, ce qui est tout à fait semblable à ce qui a été observé dans des études françaises antérieures (en 1997, 2000 et 2005) et dans les autres études, réalisées en Europe et aux États-Unis. Les niveaux urinaires de cadmium dépassaient les seuils de toxicité rénale de 1 µg/g de créatinine (seuil EFSA) chez 3,6 % des adultes et de 2 µg/g de créatinine (seuil CSTEE) chez 0,34 %. Les concentrations de mercure dans les cheveux étaient relativement faibles (0,59 µg de mercure par gramme de cheveux chez les adultes et 0,37 µg/g de cheveux chez les enfants). Le plus souvent, les caractéristiques individuelles comme l'âge (notamment pour les organochlorés), le sexe et la corpulence, influencent notablement les niveaux de biomarqueurs. Quant aux facteurs alimentaires, ceux qui influencent les concentrations sont très différents selon les biomarqueurs.

Concernant les polychlorobiphényles (PCB) et d'autres pesticides (2,5-DCP (métabolite du paradichlorobenzène), organophosphorés et pyréthrinoïdes), les niveaux français sont notablement plus élevés que ceux observés aux États-Unis et en Allemagne. Pour les pyréthrinoïdes, le rapport entre trans-Cl₂CA and cis-Cl₂CA (d'environ 2/1) indique que la voie principale d'exposition est davantage la voie orale ou respiratoire que la voie cutanée. Pour les PCB, on observe néanmoins une faible proportion de la population au-delà des seuils sanitaires proposés par l'Anses. Les spécificités françaises, alimentaires ou d'usage des produits en cause, méritent d'être élucidées.

Perspectives : Le volet environnemental de l'ENNS constitue une première étape de la biosurveillance des substances chimiques de l'environnement. En effet, d'autres études sont prévues ultérieurement de façon périodique dans le cadre de la stratégie nationale de biosurveillance. Actuellement, l'enquête Esteban est mise en œuvre auprès de 5000 personnes âgées de 6 à 74 ans, complétée pour la période périnatale par un échantillon issu de la cohorte Elfe (étude longitudinale depuis l'enfance). Par ailleurs, dans le cadre professionnel, une étude sur la centralisation des dosages de plombémie effectués en médecine du travail est en cours.

Tableau 1 - Distributions des biomarqueurs de métaux dans la population adulte française (ENNS 2006-2007)

Métaux	Matrice	Unité	n	MG	IC MG	Percentiles						
						10	25	50	75	90	95	CI P95
Antimoine	Urine	µg/g cr.	1 991	0,075	[0,072-0,078]	0,033	0,048	0,072	0,120	0,180	0,250	[0,230-0,290]
Arsenic total	Urine	µg/g cr.	1 515	11,96	[11,41-12,53]	4,29	6,42	10,72	21,69	40,37	61,29	[55,46-63,95]
Arsenic inorg.¹	Urine	µg/g cr.	1 500	3,34	[3,23-3,45]	1,44	2,28	3,53	5,07	7,63	8,90	[8,50-9,38]
Cadmium	Urine	µg/g cr.	1 930	0,29	[0,28-0,31]	0,13	0,18	0,29	0,45	0,68	0,91	[0,86-0,95]
Chrome	Urine	µg/g cr.	1 991	0,17	[0,16-0,18]	0,08	0,12	0,17	0,26	0,38	0,54	[0,50-0,59]
Cobalt	Urine	µg/g cr.	1 991	0,21	[0,20-0,22]	0,09	0,13	0,19	0,32	0,70	1,13	[1,04-1,24]
Etain	Urine	µg/g cr.	1 991	0,51	[0,49-0,53]	0,17	0,30	0,53	0,93	1,65	2,28	[2,14-2,57]
Mercure adultes	Cheveux	µg/g	365	0,59	[0,58-0,59]	0,26	0,41	0,46	0,85	1,50	1,8	[1,72-1,90]
Mercure enfants²	Cheveux	µg/g	1 364	0,37	[0,35-0,38]	0,13	0,24	0,38	0,61	0,97	1,2	[1,2-1,4]
Nickel	Urine	µg/g cr.	1 991	1,23	[1,17-1,28]	0,57	0,88	1,30	1,93	2,85	3,77	[3,49-3,97]
Plomb	Sang	µg/L	1 949	25,7	[24,9-26,5]	12	17	25	39	58	73	[68-77]
Uranium	Urine	ng/g cr.	1 991	4,4	[4,2-4,6]	1	3	5	8	14	21	[19-22]
Vanadium	Urine	µg/g cr.	1 991	0,85	[0,82-0,89]	0,32	0,51	0,87	1,42	2,18	2,80	[2,60-3,05]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

¹ : Arsenic inorganique et ses dérivés méthylés (Asi + DMA + MMA) ; ² : chez les enfants de 6 à 17 ans ; Limites de quantification (LOQ)

LOQ : de 0,009 (Antimoine) à 0,06 µg/L (As total) pour As, Cd, Cr, Co, Sb, Sn, V ; LOQ As inorg : 0,75, Ni : 0,129 ; U : 0,0012, Pb : 10 µg/L, Hg : 0,03 µg/g

**Tableau 2 - Distributions des biomarqueurs de PCB-NDL et pesticides de l'étude ENNS
(Adultes 18-74 ans, 2006-2007)**

Biomarqueur	matrice	unité	n	MG	IC MG	Percentiles					
						10	25	50	75	90	95
Pesticides											
Organochlorés											
HCB	Sérum	ng/g lip.	386	24	[23 ; 26]	12	16	23	33	57	73
α -HCH	Sérum	ng/g lip.	386	0,66	[0,60 ; 0,75]	0,23	0,44	0,74	1,09	1,42	1,77
β -HCH	Sérum	ng/g lip.	386	30	[28 ; 38]	8	14	27	71	160	190
γ -HCH	Sérum	ng/g lip.	386	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,6
DDT	Sérum	ng/g lip.	386	4,0	[3,3 ; 4,8]	1,2	2,2	3,8	6,9	10,9	33,2
DDE	Sérum	ng/g lip	386	118	[102 ; 136]	38	61	104	214	457	729
4-MCP	Urine	μ g/g cr.	393	5,42	[4,7 ; 6,3]	2,22	2,59	4,35	7,94	18,78	35,11
2,4-DCP	Urine	μ g/g cr.	393	1,07	[1,0 ; 1,2]	0,34	0,53	0,97	1,86	3,72	7,92
2,5-DCP	Urine	μ g/g cr.	393	10,30	[8,4 ; 12,7]	1,25	2,50	7,99	31,87	100,03	
2,6-DCP	Urine	μ g/g cr.	393	< LOQ	-	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,07
2,3,4-TCP	Urine	μ g/g cr.	393	< LOQ	-	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
2,4,5-TCP	Urine	μ g/g cr.	393	0,14	[0,13 ; 0,16]	0,05	0,08	0,14	0,24	0,41	0,53
2,4,6-TCP	Urine	μ g/g cr.	393	0,36	[0,34 ; 0,39]	0,18	0,25	0,35	0,52	0,77	0,96
PCP	Urine	μ g/g cr.	393	0,88	[0,78 ; 0,98]	0,29	0,48	0,90	1,56	2,20	3,29
Organophosphorés											
DMP	Urine	μ g/g cr.	392	7,10	[6,10 ; 8,26]	1,82	3,94	8,04	14,15	26,57	59,46
DMTP	Urine	μ g/g cr.	392	6,57	[5,60 ; 7,90]	1,66	3,01	5,95	13,54	34,47	48,74
DMDTP	Urine	μ g/g cr.	392	0,75	[0,63 ; 0,87]	0,21	0,35	0,54	1,74	3,35	7,31
DEP	Urine	μ g/g cr.	392	3,89	[3,40 ; 4,40]	1,17	2,30	3,66	6,57	12,47	15,91
DETP	Urine	μ g/g cr.	392	1,05	[0,91 ; 1,22]	0,20	0,44	1,12	2,53	4,59	6,53
DEDTP	Urine	μ g/g cr.	392	0,018	[0,015 ; 0,022]	0,005	0,008	0,015	0,030	0,110	0,260
Pyréthrinoïdes											
3-PBA	Urine	μ g/g cr.	396	0,72	[0,64 ; 0,81]	0,24	0,38	0,63	1,40	2,14	3,48
F-PBA	Urine	μ g/g cr.	396	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	0,52	0,98
Br ₂ CA	Urine	μ g/g cr.	396	0,36	[0,31 ; 0,41]	0,096	0,17	0,35	0,67	1,30	2,18
cis-Cl ₂ CA	Urine	μ g/g cr.	396	0,16	[0,14 ; 0,19]	0,048	0,077	0,14	0,29	0,82	1,24
trans-Cl ₂ CA	Urine	μ g/g cr.	396	0,38	[0,32 ; 0,45]	0,10	0,18	0,31	0,69	1,87	2,64
PCB											
PCB 28	Sérum	ng/g lip	386	2,2	[1,9 ; 2,5]	0,5	1,6	2,7	3,9	4,9	5,7
PCB 52	Sérum	ng/g lip	386	0,27<LOQ	[0,23 ; 0,33]	0,06	0,12	0,24	0,77	1,35	1,76
PCB 101	Sérum	ng/g lip	386	1,08	[0,92 ; 1,27]	0,23	0,62	1,30	1,99	3,15	3,66
PCB 138	Sérum	ng/g lip	386	70,8	[64,4 ; 77,7]	28,6	48,0	73,3	117,1	151,4	193,9
PCB 153	Sérum	ng/g lip	386	113,3	[102,1 ; 125,7]	40,3	82,0	128,9	189,7	251,3	286,9
PCB 180	Sérum	ng/g lip	386	93,7	[83,1 ; 105,5]	33,8	64,3	111,6	153,3	218,1	274,4
Somme des 6 PCB	Sérum	ng/g lip	386	287,7	[260,1 ; 318,4]	109,6	206,6	321,7	467,7	627,9	721,6
PCB totaux	Sérum	ng/g lip	386	478,7	[431,6 ; 530,8]	178,2	344,5	540,1	786,4	1052,3	1219,4

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; LOQ : limite de quantification
Limites de quantification (LOQ) de 6 ng/L pour les PCB, le DDE, le HCB, l' α -HCH, le β -HCH, de 15 ng/L pour le DDT et de 30 ng/L pour le γ -HCH

07. L'étude nationale de biosurveillance (environnement, santé, nutrition) dans le cadre de la stratégie nationale de biosurveillance.

C. Fillol, A. Oleko, E. Szego, J. Contreres, C. Lemoisson, C. Delamaire

InVS, Saint-Maurice, France

Adresse e-mail : c.fillol@invs.sante.fr

Contexte

L'étude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) est destinée à répondre aux besoins en santé publique dans les domaines de la biosurveillance humaine en santé environnementale, de la surveillance nutritionnelle et de la surveillance des maladies chroniques. Ces trois thématiques impliquent la réalisation, à intervalles réguliers, d'enquêtes transversales en population générale combinant un volet enquête par questionnaires, un recueil de données cliniques et paracliniques, des dosages biologiques et la constitution d'une banque de prélèvements biologiques. Les travaux préparatoires à l'élaboration de la stratégie nationale de biosurveillance ont montré qu'il y avait des avantages à la fois scientifiques, financiers et logistiques à aborder ces trois thématiques dans une même enquête en population générale, répétée tous les 7 ans environ. Cette logique de mutualisation avait déjà été appliquée lors de la mise en œuvre par l'InVS en 2006-2007 de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) réalisée dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS), et qui incluait un volet clinique et biologique optionnel.

Les travaux menés au cours de l'année 2010 ont permis de définir un premier périmètre de familles de substances de l'environnement prioritaires à suivre dans le cadre du Programme National de Biosurveillance, en se fondant sur des critères de faisabilité (expériences étrangères et françaises : ENNS), de pertinence (usages et principales informations sur la toxicité des substances : classification du Centre international de recherche sur le cancer, listes de perturbateurs endocriniens,...) et d'intérêt général (réglementation, priorités en terme de conséquences sur la santé ou de voies d'exposition). Une hiérarchisation des biomarqueurs à analyser a ensuite été effectuée afin de prioriser l'ordre d'analyse des substances pour des raisons de faisabilité logistique et budgétaire. La problématique de la hiérarchisation des biomarqueurs à analyser étant commune à la cohorte Elfe et à l'étude Esteban, la même méthode a été proposée pour les deux études : une méthode de consensus d'experts (méthode Delphi menée par messagerie, complétée d'une réunion avec discussion libre).

Matériel et méthodes

Les objectifs principaux de l'étude :

1. Estimer les niveaux d'imprégnation à des substances de l'environnement ayant un impact présumé et/ou observé sur la santé et établir des valeurs de référence,
2. Décrire les consommations alimentaires, l'activité physique, la sédentarité et l'état nutritionnel,
3. Estimer la prévalence de maladies chroniques (diabète, maladie rénale chronique, BPCO, asthme) et de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémies) et leur part non diagnostiquée chez l'adulte,
4. Estimer la prévalence de l'atopie, de l'asthme et des maladies allergiques chez les enfants.

Il s'agit d'une étude transversale en population générale portant sur un échantillon aléatoire national d'adultes et d'enfants résidant dans des ménages ordinaires, en France métropolitaine hors Corse (4 000 adultes âgés de 18 à 74 ans et 1 000 enfants âgés de 6 à 17 ans). Le plan de sondage est à trois degrés pour limiter la dispersion géographique de l'échantillon : tirage au sort d'un échantillon stratifié de communes ou regroupements de communes, puis tirage au sort de ménages par génération aléatoire de numéros de téléphone (fixes et mobiles), puis tirage au sort d'une personne parmi l'ensemble des membres éligibles du ménage.

La durée du recueil prend en compte la période d'inclusion des participants s'échelonnant sur une durée minimale de 12 mois afin de tenir compte de la saisonnalité et de la phase de montée en charge progressive.

La collecte des données comprend deux questionnaires passés en face à face à domicile lors de 2 visites, le remplissage d'auto-questionnaires sous forme papier ou internet, la réalisation d'une enquête alimentaire en trois rappels des 24 heures (ou enregistrements des 24 heures pour les enfants âgés de 6-11 ans) répartis aléatoirement sur une période de 3 semaines et un examen de santé avec prélèvements biologiques.

L'examen de santé a lieu dans un centre d'examen de santé (CES) de l'Assurance maladie ou à domicile. Il comprend pour les adultes des mesures anthropométriques, 3 mesures de la pression artérielle, une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et la réalisation de prélèvements biologiques (sang, cheveux et urines). Un questionnaire portant sur les conditions pré-analytiques est également administré. Dans le cas des enfants (6-17 ans), l'examen paraclinique et biologique est réalisé exclusivement au domicile et limité aux mesures anthropométriques et aux prélèvements biologiques.

Le laboratoire du CES réalise l'aliquotage, les dosages immédiats et le stockage transitoire des échantillons biologiques. Les autres dosages sont réalisés en différé de façon centralisée dans les laboratoires spécialisés, et le reste de la collection biologique sera mis en conservation longue durée.

Les résultats d'analyses immédiates sont rendus aux participants par le CES, et transmis aux médecins traitants en cas de valeurs anormales et sur demande des participants ; les autres résultats sont rendus par l'InVS en différé.

Perspectives

Les premières inclusions débuteront au dernier semestre 2013. Cette étude permettra d'estimer les niveaux d'imprégnation à des substances de l'environnement de la population habitant en France métropolitaine, d'établir des valeurs de référence pour les substances dosées et de suivre l'évolution des expositions en France par comparaison avec les résultats d'ENNS 2006-2007.

08. Le volet biosurveillance de l'étude Elfe. Résultats de l'étude pilote et perspectives pour l'enquête nationale

L. Guldner¹, A. Saoudi¹, M.L. Bidondo¹, A. Oleko¹, F. Zeman², J.F. Focant³, J.P. Antignac⁴, P. Marchand⁴, B. Le Bizec⁴, H. Leridon⁵, M.A. Charles⁵, C. Zaros⁵, S. Vandentorren¹

¹ InVS, Saint-Maurice, France, ² INERIS, Verneuil-en-Halatte, France, ³ CART, Liège, Belgique, ⁴ Oniris - Laberca, Nantes, France, ⁵ INED, France

Adresse e-mail : l.guldner@invs.sante.fr

Contexte

Introduction :

L'étude Elfe (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) a pour objectif, au sein d'une cohorte mères-enfants, d'évaluer l'impact des expositions environnementales et des facteurs socioéconomiques ou familiaux sur la santé et le développement de l'enfant en France.

L'un des modes d'évaluation de l'exposition in-utero de l'enfant à des polluants chimiques environnementaux est la mesure de niveaux de biomarqueurs de ces substances, dans des matrices biologiques prélevées à la naissance, chez la mère ou l'enfant. Menée à des fins de surveillance dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance, cette approche est mise en œuvre au sein du volet biologique de l'étude Elfe. Ses objectifs sont de décrire l'imprégnation des femmes enceintes et des nouveau-nés à des biomarqueurs de polluants environnementaux, d'établir des valeurs de référence lorsque cela est possible, et d'identifier et quantifier les facteurs associés aux concentrations observées.

En octobre 2007, une étude pilote a été conduite afin de tester la faisabilité du volet biologique de la cohorte Elfe en termes d'organisation, d'acceptabilité, de mise en œuvre du recueil des données (prélèvements, transports, stockage, analyses biologiques), et d'exploitation statistique des données.

L'objectif de cette communication est de présenter les résultats et les enseignements de ce pilote, et leur utilisation pour l'élaboration du protocole final de l'étude ; l'inclusion des couples mères-enfants en maternité au niveau national ayant eu lieu en 2011.

Méthodes

Les sujets inclus dans l'étude pilote Elfe étaient des mères accouchant entre le 1^{er} et le 4 octobre 2007, dans l'une des 28 maternités participant à l'étude, situées en Seine-Saint-Denis (93), et dans 4 départements de la région Rhône-Alpes : l'Ardèche (07), l'Isère (38), la Loire (42) et la Savoie (73), et respectant les critères d'inclusion.

Les échantillons biologiques utilisés dans le volet biosurveillance ont été recueillis à l'accouchement par des sages-femmes (urine maternelle, et sang du cordon), en suite de couches par des enquêtrices spécifiquement formées (cheveux de la mère et colostrum), ou à domicile par la mère (lait mature à 1 mois).

Les caractéristiques de la mère et de l'enfant, les antécédents médicaux, les informations sur le déroulement et l'issue de grossesse, les expositions environnementales ou l'alimentation ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, et des questionnaires administrés en face à face ou auto-administrés.

Les concentrations de cotinine, de bisphénol A (libre et total), de 7 métabolites de phtalates, de 9 biomarqueurs des organoétains et de 17 biomarqueurs de pesticides (pyréthrinoides, atrazine, glyphosate et propoxur) ont été déterminées parmi des sujets pour lesquels un échantillon d'urine avait pu être prélevé (n=296). Des biomarqueurs d'autres polluants organiques persistants (POPs) de type dioxines (n=7), furanes (n=10), PCBs « dioxin-like » (n=12) et PCBs indicateurs (n=6), retardateurs de flamme bromés (n=14) et composés perfluorés (n=14) ont également pu être dosés chez un sous-échantillon de femmes ayant fourni un échantillon de lait mature à un mois (n=48).

Principaux résultats

Les résultats des analyses montrent que plus de 90% des femmes dosées pour ces biomarqueurs présentaient des niveaux détectables de BPA, de phtalates, de métabolites de pyréthrinoides, de dioxines, furanes, ou PCBs, ainsi que de composés bromés ou perfluorés.

Les biomarqueurs des organoétains, de l'atrazine ou du propoxur étaient détectés quant à eux chez moins de 25% des sujets.

Malgré son utilisation importante dans la population française, tant au niveau agricole que domestique, le glyphosate et son métabolite n'ont été détectés dans aucun des échantillons analysés.

Les niveaux observés sont du même ordre de grandeur que ceux observés chez des femmes en âge de procréer issues d'autres études menées au sein de populations générales françaises et étrangères (ENNS, Nhanes, ECMS, ...) ou chez des femmes enceintes (étude Pélagie par exemple).

En comparant nos résultats à ceux d'une précédente étude réalisée par l'InVS en 1999, nous avons observé que les niveaux de dioxines dans le lait maternel ont diminué de 40% au cours des 8 ans séparant les deux études. Ce résultat doit cependant être confirmé dans l'étude nationale.

Nos résultats ont également suggéré une contamination potentielle des prélèvements urinaires par les phtalates et le BPA, potentiellement induite par l'utilisation de dispositifs médicaux (sondes, poches urinaires et cathéters) chez certaines mères au moment de l'accouchement (notamment pour les femmes césariées).

Conclusions

Cette étude pilote a permis de produire des premiers résultats sur l'exposition des femmes enceintes aux polluants environnementaux, en France, en 2007.

Ces résultats ont pu être exploités lors de la priorisation des biomarqueurs à doser dans le volet biosurveillance de l'étude nationale. Par ailleurs, ils ont conduit à la mise en place, pour cette phase nationale, de mesures de précaution visant à prévenir une part de la contamination potentielle des échantillons biologiques, par des sources externes, au moment de la réalisation des prélèvements.

Session 3 : Présentations brèves de communications affichées

09. Evaluation des expositions à l'oxaliplatine des personnels participant à des traitements par chimio-hyperthermie intrapéritonéale

A. Villa(1), J. Poupon(2), H. Sageot(3), M. Pocard(2), D. Elias(4), N. Joly(4), J. Langrand(1), R. Garnier(1)
(1) *Hôpital Fernand Widal, Paris, France* ; (2) *Hôpital Lariboisière, Paris, France* ; (3) *Caisse régionale assurance maladie Ile de France, Paris, France* ; (4) *Institut Gustave Roussy, Villejuif, France*
Adresse e-mail : antoine.villa@lrb.aphp.fr

Introduction : Les chimio-hyperthermies intra péritonéales (CHIP) engendrent des risques d'exposition à des agents cytotoxiques des personnels à la phase per-opératoire. Ces risques justifient l'évaluation des expositions au cours des différentes phases de l'application de cette technique.

Matériel et méthode : Cette étude a évalué l'exposition externe et la contamination des personnels en per-opératoire au cours de CHIP employant l'oxaliplatine par la mesure des concentrations atmosphériques, surfaciques et urinaires de platine. Pour tenir compte de la variabilité des conditions d'exécution des CHIP, des mesurages ont été effectués dans deux établissements hospitaliers différents et dans chacun d'entre eux, avec trois équipes médicales (au moins partiellement) différentes. La limite de détection (LD) (définie comme 3 fois l'écart type d'un blanc) était de 0,03 ng/filtre soit 0,2 à 0,5 ng/m³ (selon le débit de la pompe) pour les prélèvements atmosphériques, de 0,25 ng/lingettes ou 0,27 pg/cm² pour les surfaces planes calibrées (30 cm x 30 cm), de 0,7 ng/gant pour l'analyse des gants et de 5 ng/L pour l'urine. La limite de quantification est égale à 3,3 fois la limite de détection. La limite de quantification (LQ) était de 0,1 ng/filtre soit 1,65 ng/m³, de 0,83 ng/lingette, de 2,3 ng/gant et de 16 ng/L pour l'urine. Quarante quatre salariés ont bénéficié d'un prélèvement urinaire.

Résultats : Il n'a pas été détecté de contamination atmosphérique par l'oxaliplatine. Notre étude montre des contaminations surfaciques de la table d'opération et du sol, à l'emplacement du chirurgien, ainsi que des articles chaussants (surchaussures, chaussures ou sabots) portés par ce dernier. Après nettoyage, il persiste une faible contamination des sols à l'emplacement du chirurgien, d'une intervention à l'autre. Chez les chirurgiens, on observe une contamination quasi-systématique de la deuxième paire de gants. Des souillures des mains des chirurgiens ont été observées chez les chirurgiens n'utilisant que 2 paires de gants, mais pas chez ceux en utilisant 3 paires superposées. La platinurie des personnes exposées pendant l'intervention était généralement inférieure à la limite de détection du métal dans les urines (5 ng/L) ; dans un cas elle était comprise entre la limite de détection et la limite de quantification (16 ng/L).

Discussion : Ces résultats permettent d'éliminer une contamination systémique forte ou modérée des personnels exposés. Le port systématique de 3 paires de gants superposées par les chirurgiens et de deux par les infirmières est nécessaire pour prévenir les contaminations des mains. Chez le chirurgien, pendant l'administration de l'antimitotique, il est recommandé que la paire de gants externe ait des manchettes remontant jusqu'aux coudes. En fin d'intervention, un lavage prolongé des mains des chirurgiens et des infirmières à l'eau et au savon est nécessaire. Les chaussures ou les sabots portés pendant les interventions devraient être à usage unique ou être soumis à une procédure de décontamination. La faible contamination résiduelle entre deux interventions justifie de mettre en place des protections du sol à l'emplacement du chirurgien. La surveillance systématique de la platinurie n'est pas justifiée, mais elle devrait être utilisée pour documenter tout incident possiblement contaminant.

Cette étude a été financée par l'ANSES.

10. Facteurs de variation des concentrations sanguines et urinaires de cobalt chez 2000 sujets de la population générale du Nord de la France

C. Nisse^{1,4,5}, A. Leroyer^{1,4,5}, Y. Dossou^{1,4}, M. Howsam^{1,2}, B. Dehon⁶, L. Labat⁶, M. Lhermitte^{1,3,6} et les Centres d'examen de Santé du Nord-Pas de Calais.

1. Université de Lille Nord de France, F-59000 Lille ; 2. Centre Universitaire de Mesures et d'Analyses, UDSL, F-59000 Lille ; 3. Département Toxicologie-Santé Publique-Environnement, UDSL, F-59000 Lille ; 4. Département Universitaire de Médecine et Santé au Travail, UDSL, F-59000 Lille ; 5. Pôle de Santé Publique, CHU Lille, F-59000 Lille ; 6. Laboratoire de Toxicologie et Génopathies, CHU Lille, F-59000 Lille

Adresse e-mail : catherine.nisse@chru-lille.fr

Introduction : Une étude transversale visant à évaluer l'imprégnation à une série de 14 métaux et métalloïdes dans un échantillon de population du Nord – Pas-de-Calais a été mise en œuvre entre 2008 et 2010. Les facteurs de variations des concentrations de cobalt, peu rapportés dans la littérature, ont été étudiés et sont présentés ici.

Méthodes : Deux mille (2000) résidents de 20 à 59 ans ont été recrutés dans les centres d'examen de santé du Nord-Pas-de-Calais, en respectant les quotas de répartition de la population régionale, par sexe, âge, catégories socio-professionnelles et tabagisme. Après information et signature d'un consentement éclairé, les volontaires remplissaient un questionnaire relatif à leurs expositions professionnelles, personnelles et environnementales. Le cobalt a été quantifié par ICP-MS sur des échantillons sanguin et urinaire, prélevés le matin. Les facteurs de variation ont été étudiés séparément, chez les hommes et les femmes, par des régressions linéaires simples, puis multiples.

Résultats et discussion : Les concentrations de cobalt (Co) étaient quantifiables dans 99,9% des échantillons de sang et d'urines. Les percentiles 50 et 95 étaient respectivement de 0,27 et 0,45 µg/L (hommes), 0,32 et 0,62 µg/L (femmes) pour le Co sanguin et de 0,42 et 1,29 µg/g de créatinine (hommes), 0,61 and 1,93 µg/L (femmes) pour le Co urinaire. Les concentrations sanguines et urinaires très élevées (respectivement > 2 µg/L, dans le sang et 10 µg/L, dans les urines) ont été exclues de l'analyse des facteurs de variation. Elles correspondaient toutes à des sujets porteurs de prothèses. Certains secteurs d'activité professionnelle étaient liés à des concentrations plus élevées de cobalt, comme la mécanique et l'agriculture chez les hommes, l'industrie du caoutchouc chez les femmes. La consommation de produits laitiers et de vitamines, ainsi que le nombre de bridges dentaires étaient également liés à l'imprégnation par le cobalt.

Conclusion : Cette étude transversale a permis de confirmer l'importance des concentrations en cobalt chez les porteurs de prothèse et d'explorer l'influence de divers facteurs alimentaires et professionnels.

11. Dépistage des intoxications au monoxyde de carbone dans les services d'urgences de la région Nord Pas-de-Calais

A. Andrieu¹, N. Assez², M. Ruello¹, P. Mauriaucourt³, P. Chaud¹, M. Mathieu-Nolf⁴, H. Prouvost¹

1/ Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région (Cire) Nord, 59000 Lille ; 2/ Centre hospitalier régional et universitaire, 59000 Lille ; 3/ Président du collège régional de médecine d'urgence du Nord – Pas-de-Calais; Centre hospitalier régional et universitaire, 59000 Lille ; 4/ Centre antipoison et de toxicovigilance, 59000 Lille

Adresse e-mail : audrey.andrieu@ars.sante.fr

Introduction : La région Nord Pas de Calais est une des plus touchées par les intoxications au monoxyde de carbone (CO). En l'absence de contexte environnemental précis, leur diagnostic est difficile, à cause de signes peu spécifiques. L'objectif de la campagne de dépistage est d'estimer l'importance du nombre de cas d'intoxication au CO non signalés au système de surveillance, car non diagnostiqués.

Méthode : La campagne a été mise en place à l'automne 2011 pendant deux semaines dans les services d'accueil des urgences (SAU) volontaires. Les personnes adultes présentant des signes cliniques prédéfinis et pour lesquelles le diagnostic d'intoxication n'a pas été évoqué ont été dépistées. Lors de leur examen initial, le taux de carboxyhémoglobine (HbCO) était mesuré, à l'aide d'un oxymètre de pouls ou d'un appareil de mesure du CO expiré. Un résultat positif conduisait à une mesure sanguine et à un signalement au centre antipoison dans le cadre du système de surveillance.

Résultats : Au total, 11 services ont participé à la campagne soit 60% des services équipés d'un appareil de mesure et 535 personnes ont présenté les signes cliniques d'inclusion. Parmi elles, 8 cas d'intoxication ont été diagnostiqués mais seulement deux ont été signalés au système de surveillance.

Discussion : La forte participation des SAU et le projet pour certains de mettre ce dépistage en continu chaque hiver montrent une bonne acceptabilité du protocole. Les services n'étant pas équipés d'appareil non invasif pour la mesure d'HbCO n'ont pu participer au projet. Cette campagne permet également de sensibiliser l'équipe médicale d'urgences aux signes cliniques spécifiques des intoxications au CO, afin que le diagnostic soit envisagé et d'éviter les récurrences au retour à domicile.

12. Etude de l'imprégnation d'une population générale belge en bisphénol A, triclosan et 4-nonylphénol.

C. Pirard, C. Sagot, M. Deville, N. Dubois, C. Charlier

Service de Toxicologie Clinique, Médico-légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU, 4000 Liège, Belgique

Adresse e-mail : c.pirard@chu.ulg.ac.be

Introduction : Le bisphénol A, le triclosan et le 4-nonylphénol sont des perturbateurs endocriniens largement utilisés dans les produits de la vie quotidienne. Le bisphénol A est surtout employé pour la fabrication des polycarbonates (plastiques rigides et transparents), le triclosan est un agent antimicrobien et antifongique utilisé dans la fabrication de produits de soins du corps et le 4-nonylphénol est majoritairement présent dans les détergents et dans les cosmétiques. Notre étude a pour objectif d'évaluer la contamination d'une population générale belge en bisphénol A, en triclosan et en 4-nonylphénol.

Méthode : Un échantillon d'urine a été demandé à 131 volontaires sains, âgés de 1 à 75 ans et habitant à Liège ou dans les environs. Après ajout d'étalons internes deutérés, l'urine a été hydrolysée à l'aide de β -glucuronidase et de sulfatase. L'hydrolysate a subi une extraction en phase solide sur une cartouche Oasis HLB (3cm³, 60 mg, Waters). Après élution des analytes, l'extrait a été évaporé, dérivé avec du PFBCI dans du toluène, puis réextrait deux fois avec de l'hexane. Après évaporation et reconstitution dans l'isooctane, l'extrait a été injecté sur un chromatographe en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse tandem (7890A GC/7000A Triple Quad mass spectrometer Agilent technologies).

Résultats et discussion : Le bisphénol A et le triclosan ont été détectés respectivement dans 97,7% et dans 74,6% des échantillons analysés, ce qui démontre que la population générale belge est largement exposée à ces deux agents chimiques. Par contre, le 4-nonylphénol n'a été détecté dans aucune urine analysée. Ceci peut suggérer soit une faible exposition à ce produit soit que l'urine n'est pas la matrice la plus appropriée pour évaluer une exposition aux nonylphénols ou encore que le 4-nonylphénol n'est pas le meilleur biomarqueur à rechercher. Les concentrations moyennes retrouvées pour le bisphénol A et pour le triclosan étaient de 2,50 μ g/L et de 2,70 μ g/L, respectivement et sans différence significative suivant le sexe des volontaires. Le groupe de volontaires âgés de 20 à 39 ans présentaient des concentrations de triclosan plus élevées, tandis que toutes les classes d'âge avaient des concentrations similaires en bisphénol A. Les concentrations en bisphénol A et en triclosan n'étaient pas corrélées à l'excrétion de la créatinine, ce qui remet en question la pertinence de l'ajustement des concentrations de ces produits sur celle de la créatinine. Les concentrations de bisphénol A étaient corrélées chez des volontaires habitant sous le même toit et pour lesquels les échantillons avaient été collectés en même temps, ce qui confirme que l'alimentation est la source principale d'exposition au bisphénol A. Les concentrations en triclosan n'étaient pas corrélées avec les concentrations en bisphénol A.

Référence : C. Pirard, C. Sagot, M. Deville, N. Dubois, C. Charlier. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population, *Environment International* 48 (2012) 78-83.

13. Evaluation de l'exposition aux fumées de métallisation dans un atelier de maintenance d'une société de transport ferroviaire

V. Jouannique, X. Michel, C. Daguet

Cellule de toxicologie Service de Santé au Travail RATP Paris 75003

Adresse e-mail : valerie.jouannique@ratp.fr

Introduction : Le vieillissement du matériel ferroviaire, lié aux frottements sur le rail, aboutit à une usure de ces structures. Nous nous intéresserons à la métallisation : rechargement de ces organes ferroviaires par projection de poudre ou de métal en fusion, avant réusinage. Cette activité, peu étudiée, pourrait présenter les mêmes risques que les opérations de soudage.

Objectifs : Evaluer les niveaux d'exposition des salariés aux poussières métalliques et fumées de métallisation et préconiser, si nécessaire, des mesures de prévention.

Matériels et méthodes : Deux salariés masculins ont travaillé simultanément sur ce poste de travail. Des prélèvements atmosphériques, surfaciques et individuels ont été réalisés. Une campagne de biométrie urinaire a été parallèlement conduite : dosages de nickel, chrome et molybdène urinaires.

Résultats : On relève des contaminations surfaciques notables, tant des mains que des surfaces de travail. Les éléments majoritaires sont le chrome et le nickel contenu dans le fil et la poudre d'accrochage. Les biomarqueurs d'exposition dans les urines en fin de poste objectivent un taux anormalement élevé de molybdène chez l'un des deux agents. En parallèle, l'étude de la ventilation a montré des flux insuffisants et des captations peu efficaces.

Discussion : L'exposition de ces métalliseurs est réelle et concerne essentiellement le molybdène. Bien que celui-ci soit considéré comme un métal peu toxique, les effets d'une exposition professionnelle sont mal connus. Les concentrations atmosphériques par prélèvement individuel en chrome total s'échelonnaient de 0,013 à 0,08mg/m³ tandis que celles en chrome VI variaient de 0,2 à 6,4 μ g/m³, avec plusieurs prélèvements au dessus

de la VLEP (5µg/m³). Ces résultats ont conduit le médecin du travail à conseiller des mesures de prévention efficaces, afin de réduire le niveau d'exposition de ces salariés aux poussières métalliques : nettoyage en profondeur et régulier des ateliers, rappel des règles d'hygiène élémentaires, mise en place d'un protocole pour l'habillage, le déshabillage et le lavage des mains, port systématique de gants synthétiques imperméables (nitrile) à manchettes, pour la manutention et la métallisation des pièces, refonte de la ventilation.

Conclusion : Cette approche multidisciplinaire a montré une exposition importante et multifactorielle des salariés. Les mesures de prévention qui s'en sont suivies ont probablement permis une diminution de l'exposition, en cours de réévaluation.

Bibliographie : Chadwick JK, Wilson HK, White MA. An investigation of occupational metal exposure in thermal spraying processes, *Sci Total Environ.*, 1997, 199: 115-124 ; Lauwerys RR, *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, Masson, 23 :863-870

Vendredi 30 Novembre 2012

Session 1 : Surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques

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

V. Danel [pour le groupe d'experts (2)]

SAMU – Centre Hospitalier Universitaire – Grenoble, France.

Au cours des dix dernières années, les progrès de la toxicologie analytique ont été considérables, notamment avec le perfectionnement des techniques de chromatographie sur colonne avec détection par spectrométrie de masse. Les causes d'intoxications se sont diversifiées et les médicaments occupent aujourd'hui la première place. L'évolution des prescriptions médicales de médicaments est significative, les benzodiazépines ont remplacé les barbituriques et le paracétamol est maintenant largement plus prescrit que l'aspirine. 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 même quantifiés dans les milieux biologiques. Le détecteur de masse s'impose en tant que détecteur universel, qu'il soit couplé à un chromatographe en phase gazeuse (CPG-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 des représentants de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), du Collège National de Biochimie des Hôpitaux (CNBH) et du groupement des enseignants en toxicologie (GATOX).

Le groupe d'experts a été constitué autour des membres du groupe qui avait déjà rédigé les premières recommandations en 2003 (1).

Une revue de la littérature a tout d'abord permis de sélectionner les travaux qui présentaient le plus d'intérêt dans la mise à jour des recommandations. La méthode de travail a consisté ensuite en un échange de vues au cours d'une réunion de travail avec les experts. Cela a permis de déterminer la liste des documents utiles à formaliser pour les recommandations : liste des toxiques à rechercher et/ou à doser, recommandations générales pour la prescription des examens de toxicologie et liste des antidotes utiles. Au cours de la réunion, la maquette d'une première version a été proposée. Cette version a ensuite été revue au cours d'échanges multiples pour aboutir à la version finale des recommandations (2).

Ces recommandations comprennent trois parties essentielles : une liste des examens de toxicologie proposés pour les principales intoxications, un rappel des principes fondamentaux de prescription et d'interprétation des examens, et une note plus technique sur le criblage toxicologique rendu possible par les progrès des techniques analytiques. Un tableau des traitements spécifiques et des antidotes pour les principales intoxications, conforme aux recommandations actuelles, complète les recommandations.

La liste des examens de toxicologie reprend les items de la version précédente : toxique incriminé, principaux symptômes, méthode d'identification, marqueurs biologiques utiles, type de prélèvement, remarques, pertinences de l'analyse pour la prise en charge du patient, suivi toxicocinétique. Le groupe d'experts a rajouté le délai de réalisation avec une proposition de hiérarchisation des délais.

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 plus rares (carbamates, éthylène glycol) ou demandant une technologie plus complexe (LC/SM ou GC/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 médical.

Les principes fondamentaux de la prescription et de l'interprétation des résultats de toxicologie ont obtenu le consensus du groupe de travail. En effet, il a semblé important de reformuler un certain nombre de principes pour la prescription et l'interprétation des examens de toxicologie. L'importance de l'approche clinique (toxidrome) et de la biologie de base est soulignée ; l'analyse biologique prévaut sur l'analyse toxicologique car elle permet d'évaluer rapidement la sévérité de l'intoxication. Toute demande d'analyse devrait être sélective, motivée et accompagnée de données cliniques pertinentes. L'interprétation des résultats des analyses toxicologiques doit rester prudente : la positivité d'un dépistage confirme l'exposition mais pas l'intoxication et n'exclut pas un autre toxique non recherché.

Enfin une définition du criblage toxicologique est proposée. Le terme criblage toxicologique recouvre une approche analytique récente très puissante. Elle associe un chromatographe, un détecteur et un système 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) traversant la colonne et entraînant les composés de l'échantillon. L'arrivée des composés dans le système de détection génère un signal complexe. Ce signal permet de détecter le composé et constitue la base de son identification (spectre). Le criblage toxicologique fait essentiellement appel à la chromatographie gazeuse (GC) ou à la chromatographie liquide (LC). Dans le cas de la GC, le fluide est un gaz et les xénobiotiques à analyser doivent être volatils. Dans le cadre du criblage toxicologique, la seule détection des composés en sortie de colonne n'est pas suffisante et leur identification est primordiale. C'est pourquoi, à la GC et la LC peut être associé un détecteur de type spectromètre de masse ou un détecteur ultra-violet pour la LC. 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 et de leurs métabolites. Ainsi, lors d'un seul cycle opératoire, un tel système analytique a la capacité de détecter des stupéfiants ou des médicaments présents dans l'échantillon biologique parmi plusieurs dizaines de classes médicamenteuses. Plus récemment, la technologie de la spectrométrie de masse en tandem (GC/MS/MS ou LC/MS/MS) a permis des progrès considérables en toxicologie analytique. Il est aujourd'hui possible d'atteindre en plus, une grande spécificité et une sensibilité inégalée avec ces appareils apparus il y a environ 10 ans.

Les méthodes de criblage toxicologique peuvent aller au-delà de l'identification de molécules médicamenteuses présentes dans l'échantillon. En effet, elles peuvent également permettre une estimation des concentrations voir une quantification précise des composés. Ces niveaux d'exigences croissantes en termes de réponses sont à définir au sein de chacun des laboratoires de toxicologie en fonction de la pertinence toxicologique d'une quantification du composé, des attentes des cliniciens, et des capacités des laboratoires (temps techniciens, encadrement biologique,...). Concernant l'indication du criblage toxicologique, les cliniciens du groupe d'experts se sont montrés réservés et proposent une réponse selon les situations cliniques. Le criblage toxicologique doit être mis en œuvre pour les patients dont l'évolution clinique et les examens complémentaires sont incompatibles avec l'anamnèse et le toxidrome initial, notamment en cas de détresse vitale avérée.

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. Symptomatologie clinique et toxique. Le prélèvement conservatoire. *Ann Biol Clin* 2003 ; 61 : 421-33.

2. Bartoli M, Berny C, Danel V, Delahaye A, Desch G, Guitton J, Lacarelle B, Lapostolle F, Mathieu D, Mégarbane B, Nisse P, Szymanowicz A, Capolaghi B. Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie dans le cadre des intoxications graves. *Ann Biol Clin* 2012 ; 70 : 431-450.

15. Autopsie analytique : ce que devrait être l'analyse toxicologique clinique au XXIème siècle

F.J. Baud

Réanimation Médicale et Toxicologique. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Université Paris Sorbonne Cité, Paris Diderot ; UMR 8206.

Cette réflexion s'inscrit dans le cadre d'une augmentation mondiale de la morbi-mortalité liée aux intoxications. Cette augmentation progressive est surprenante et elle n'est jamais mise en exergue en France. Ainsi, aux USA, de 1997 à 2008, la population a cru de 8,8% et le nombre d'appels suite à une exposition à un xénotoxique, quelle que soit sa nature, a augmenté de 13,6%. Mais dans le même temps la mortalité est passée de 786 en 1997 à 1535 en 2008, soit une augmentation de 195% sur la période d'intérêt toutes causes toxiques confondues (1, 2). Les données américaines montrent de plus, sur la période de 2004 à 2008, une évolution extrêmement préoccupante des surdoses fatales. Les taux de décès impliquant les médicaments prescrits mais mésusés dépassent maintenant les taux de décès induits par les produits illicites (3, 4). Ainsi une surveillance limitée à 8 principes actifs entre 2003 et 2009 a montré une explosion des morts impliquant l'alprazolam (+234%) et l'oxycodone (+265%) moins la méthadone (+79%) alors que les décès par héroïne et cocaïne diminuaient respectivement de -62 et -11%. Il ne s'agit donc pas de produits méconnus. Parallèlement et ceci de façon internationale, le développement des structures de pharmacovigilance et de toxicovigilance agissent pour éviter la disponibilité de substances considérées dangereuses. Il ne s'agit donc pas d'un manque de structures de prévention et de postvention. Mais les causes et les mécanismes de cette recrudescence de morbi-mortalité toxique restent inconnus.

La France échapperait-elle à cette augmentation de morbi-mortalité des intoxications aiguës ? Les données récentes recueillies dans 12 réanimations franciliennes portant sur 21 000 séjours pour intoxications par médicaments (M) et substances addictives et récréatives (SAR) pris au sens de la classification internationale des maladies (CIM10) montrent sur la période 1997-2008 une augmentation du nombre des patients comateux (M : +32% ; SAR : +38%), des patients nécessitant le recours à une ventilation mécanique (M : +70% ; SAR : +57%), des patients nécessitant des catécholamines en raison d'une défaillance cardio-circulatoire (M : +111% ; SAR : +86%) et de l'hémodialyse en raison d'une défaillance rénale (M : +114% ; SAR : NS). La gravité globale des malades attestée par l'IGS a augmenté (M : 29 à 41 ; SAR : 29 à 40). Les mortalités hospitalières des intoxications par M et SAR passent respectivement de 3,3 à 7,2% et de 1,7 à 6,7% (5). Alors même que le développement des traitements de substitution de la toxicomanie à l'héroïne avait été initialement associé à une diminution de la morbi-mortalité (6).

Se posent alors les questions de savoir 1) quel(s) produit(s) sont en cause, 2) quels sont les mécanismes : surdose, interaction toxicodynamique ou toxicocinétique, 3) y-a-t-il eu mésusage ou non. De même qu'en médecine infectieuse la suspicion est clinique mais la preuve est microbiologique, en toxicologie clinique, à ces questions cliniques la seule réponse est analytique. Encore faut-il que celle-ci réponde à la question ce qui est loin d'être le cas dans la majorité des hôpitaux qui accueillent des intoxications (Figure 1). Accepterait-on qu'un service accueille des infections dans un laboratoire capable uniquement de faire un examen direct ? Les standards de qualité de deux disciplines très voisines, l'infectiologie et la toxicologie, sont radicalement différents. Aucune raison scientifique ne supporte une telle différence si ce n'est le manque d'exigence des toxicologues cliniciens par rapport à ce qu'est un laboratoire moderne de toxicologie. A la décharge de ceux-ci il convient de souligner l'inclination des pharmaciens hospitaliers à développer des analyses n'ayant aucune pertinence clinique. Puisque les analystes hospitaliers sont incapables ou rarement capables de proposer un projet, il nous revient de le faire et paraphrasant Clémenceau l'on peut dire que si la guerre est une chose trop importante pour être confiée aux militaires, l'analyse l'est trop aux yeux des toxicologues cliniciens pour être confiée aux analystes. Quel projet peut-on alors proposer ?

Dans les années 60, la création de l'analyse toxicologique hospitalière est venue de sa capacité à répondre aux urgences. Est-ce toujours le problème en 2012 ? Oui mais pour un nombre limité de substances clairement identifiées (Tableau 1). Non pour le reste car le problème était avant tout d'accroître les moyens d'exploration non toxicologique en urgence ce qui a été réalisé par l'imagerie cérébrale et corps entier et les études hémodynamiques. Le projet de 2012 ne peut plus donc être celui de 1960. Notre problème est d'arriver à un diagnostic étiologique en toxicologie à un niveau équivalent dans sa capacité de classification à celui fait en microbiologie. Puisque les intoxications sont polymédicamenteuses, l'analyse doit répondre systématiquement pour tout patient chez qui elle est prescrite aux trois questions : 1) quel(s) produit(s) sont en cause, 2) quels sont les mécanismes : surdose, interaction toxicodynamique ou toxicocinétique, 3) y-a-t-il eu mésusage ou non. En fait ceci est déjà fait en médecine légale car le juge a vis-à-vis des analystes une autorité et un pouvoir que les toxicologues cliniciens n'ont pas. Sans pouvoir mais pas sans idées les toxicologues cliniciens doivent imposer aux hôpitaux cette méthode de travail que l'on pourrait appeler « l'autopsie analytique ». Mais à la différence du légiste chez lequel presque tous les patients sont morts, le toxicologue clinicien réfléchira et conclura par l'établissement de relations concentration-effet et l'étude de la cinétique des événements dynamiques, la dynétique. L'autopsie analytique consiste chez un sujet intoxiqué, à :

1) doser (et non pas seulement détecter) les molécules d'intérêt dans le sang. Ceci permet d'identifier et de quantifier l'intensité de l'exposition aux différentes substances d'intérêt qui peuvent être en cause dans la surdose ou être présentes en raison de traitements antérieurement prescrits.

2) Dans les poly-expositions rechercher les interactions pharmacocinétiques par le dosage des métabolites principaux, actifs ou non. Les interactions pharmacocinétiques sont de fréquence et de sévérité complètement

sous-estimées dans notre expérience. C'est le cas avec les très nombreux médicaments inhibiteurs des cytochromes 2C, 2D, 2E ou 3A, notamment. En effet à la différence de l'induction qui nécessite quelques jours pour apparaître, l'inhibition enzymatique est immédiate dès que le médicament apparaît à concentration suffisante dans le sang qui n'est que d'ordre thérapeutique pour un produit classé dans le groupe des inhibiteurs enzymatiques. Il est à noter que le dosage de molécules sans ou à faible toxicité aiguë mais inhibiteurs puissants tels que des sartans ou des macrolides devient nécessaire pour pouvoir affirmer l'inhibition enzymatique.

3) Le mésusage des médicaments prescrits apparaît une cause et un mécanisme prenant une ampleur méconnue, tout au moins aux USA. L'analyse segmentaire des cheveux est un moyen maintenant internationalement reconnu pour montrer des consommations dans le(s) semaine(s) qui précèdent la collecte des cheveux. Inversement, il a été montré grâce à l'analyse des cheveux, que les surdoses mortelles aux opioïdes en Suède sont le fait des primoconsommateurs, les consommateurs usuels sont eux protégés des effets dépressifs respiratoires. Le diagnostic de consommation chronique de produits récréatifs ou addictifs est difficile. Enfin, vis-à-vis des traitements antérieurement prescrits, l'analyse des cheveux permet de séparer les sujets compliants par rapport à leur traitement de ceux qui ne le sont pas. Le caractère très peu invasif du projet doit être souligné.

4) Si le mésusage peut être une cause d'intoxication, l'arrêt intempestif, le sevrage d'un médicament peuvent aussi être la cause de suicide. Sait-on ainsi combien de suicides et de tentative de suicide résultent d'un arrêt trop précoce du traitement ? Là encore l'analyse des cheveux devrait permettre de classer les patients par rapport à cette problématique de l'arrêt trop précoce du traitement.

Au total, l'analyse toxicologique du XXIème siècle nécessite l'application à la toxicologie clinique des moyens actuellement réservés à la seule médecine légale, l'autopsie analytique, méthode diagnostique peu invasive. Les toxicologues hospitaliers doivent être conscients de la nécessité d'évolution tandis que les cliniciens doivent apprendre à manier cet outil pour en poser les indications et en interpréter les résultats. De cette démarche doivent sortir des résultats à même d'aider les pouvoirs publics à faire des choix éclairés par des données scientifiques.

Il apparaît urgent :

1 – De prendre conscience du problème de santé publique que représentent les intoxications aiguës de l'adulte par M et SAR.

2 – D'identifier les principes actifs à l'origine de cette morbi-mortalité.

3 – De définir les mécanismes de ces surdoses en termes de mise en cause soit d'une substance unique ou prédominante soit d'une association de substances. Dans le cas des associations de principes actifs de définir les mécanismes de l'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique à l'origine de cette accroissement de toxicité.

4 – De préciser le rôle respectif de la primo-exposition du consommateur versus le mésusage de M et de SAR.

Tableau 1 : Dosages utiles en urgence chez l'adulte

- Alcools toxiques : éthylène glycol, méthanol, propylène glycol, isopropanol, éther de glycol
- Chloroquine
- Digoxine
- Ethanol
- Fer serique
- Flécaïne
- HbCO
- Lithium
- Metformine
- Méthémoglobinémie
- Paracétamol
- Paraquat
- Thiopental / phénobarbital
- Valproate
- Vérapamil

Schéma 1 : Taxinomie comparative microbiologie / Toxicologie Clinique

Bibliographie

1. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, Shannon M, Lee S, Powers M. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1998;16(5):443-97.
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(10):911-1084.
3. Anonymous. MMWR. Emergency Department visits involving nonmedical use of selected prescription drugs – United States, 2004-2008. June 18, 2010; 59 (23): 705-8.
4. Anonymous. MMWR. Drug overdose deaths-Florida, 2003-2009. July 8, 2011; 60 (23): 869-72
5. Baud FJ, Martel P, Aegerter P, Guidet B. Evolution de 1997 à 2008 des intoxications admises en réanimation. Données Franciliennes (CUBRÉa) in «Intoxications Aiguës ». Baud FJ, Hantson Ph, Thabet H eds. Springer Verlag publish. 2013 : 13 – 24
6. Gueye PN, Mégarbane B, Borron SW, Adnet F, Galliot-Guilley M, Ricordel I et al. Trends in opiate and opioid poisonings in addicts in north-east Paris and suburbs 1994-1999. *Addiction* 2002; 97: 1295-304.

16. Place de l'analyse toxicologique pour la prise en charge des intoxications par les cardiotoxiques

B. Mégarbane

Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, INSERM U705, Université Paris-Diderot, Paris, France.

Adresse e-mail : bruno.megarbane@lrb.aphp.fr

Les intoxications par cardiotoxiques restent une des causes principales de morbi-mortalité à la suite d'une ingestion à but suicidaire, d'une erreur thérapeutique ou même d'un surdosage médicamenteux. Des efforts importants ont été faits pour identifier les facteurs pronostiques de ces intoxications et développer des thérapeutiques spécifiques et exceptionnelles (dont l'assistance circulatoire), pour offrir aux patients la meilleure chance de survivre à leur intoxication.

L'analyse toxicologique n'influence généralement pas dans l'urgence, les choix thérapeutiques et encore moins les décisions d'orientation du patient. Néanmoins, conduite à la suite d'un dialogue entre biologistes et cliniciens en charge, elle peut apporter un éclairage utile au diagnostic, à l'évaluation du pronostic et à la surveillance du traitement. Le dépistage des toxiques cardiotoxiques n'a aucun intérêt, sauf cas exceptionnels. Ainsi, le test de dépistage des antidépresseurs tricycliques peut être faussement positif (ingestion de phénothiazines ou de carbamazépine) voire faussement négatif (ingestion d'antidépresseurs tétracycliques, responsables d'effets stabilisants de membrane comme les antidépresseurs tricycliques). Les syndromes toxiques, associant les signes cliniques, électrocardiographiques et biologiques de routine, ne sont pas spécifiques pour les cardiotoxiques, même s'ils ont une forte valeur d'orientation. Le dosage par une technique spécifique et sensible est indispensable pour affirmer définitivement la nature de l'intoxication, notamment en cas de problème médico-légal.

La mesure de la concentration plasmatique peut être utile pour connaître le pronostic d'un sujet intoxiqué, même si elle n'est pas toujours corrélée à la sévérité. Elle ne doit bien sûr en aucun cas, retarder la mise en place des traitements symptomatiques. Pour la quinidine, l'allongement du QT apparaît pour des concentrations >2 mg/l et la cardiotoxicité pour >8 mg/l. Pour les intoxications par le disopyramide, les signes de toxicité apparaissent à partir de 9 mg/l. Pour la flécaïne, nous avons observé qu'une concentration >3 mg/l est prédictive du décès. Pour les intoxications au vérapamil, aucun patient avec une concentration à l'admission en réanimation <5 µmol/l n'est décédé avec la prise en charge pharmacologique conventionnelle. Ces seuils de concentrations toxiques permettent ainsi de mieux identifier les patients candidats à l'assistance circulatoire.

Pour la nivaquine, l'évaluation à la prise en charge du patient intoxiqué se fait en fonction de la dose supposée ingérée (seuil de 4 g), de la pression artérielle systolique (seuil à 100 mmHg) et de la largeur des QRS (seuil à 0,100 s). La chloroquinémie sanguine mesurée à l'admission du patient intoxiqué puis au cours de son suivi en réanimation est bien corrélée au pronostic : On peut considérer que les troubles cardiaques graves sont fréquents au-dessus de 12 µmol/l, et que, sans traitement, le décès est constant au-dessus de 25 µmol/l. Avec prise en

charge adaptée en réanimation, la mortalité est nulle pour une chloroquinémie $\leq 12 \mu\text{mol/l}$, de 2% pour une chloroquinémie entre 12 et $25 \mu\text{mol/l}$, de 21% à partir de $25 \mu\text{mol/l}$ et de 60% si $>50 \mu\text{mol/l}$.

Pour les intoxications digitaliques, notamment en cas de surdosage chronique souvent secondaire à une insuffisance rénale, la connaissance de la concentration plasmatique est utile pour calculer la quantité de digitalique présente dans l'organisme et d'en déduire le nombre d'ampoules de fragments Fab d'anticorps anti-digoxine à administrer chez le patient en neutralisation molaire ou semi-molaire.

En conclusion, il est sans doute probable qu'avec les progrès techniques (criblage moléculaire, techniques performantes de dosage en urgence disponibles en routine), la place de l'analyse toxicologique devienne plus importante dans la pratique clinique pour les intoxications par cardiotropes, ne serait-ce que pour mieux comprendre le tableau toxique et mieux apprécier les indications et l'efficacité des thérapeutiques utilisées.

Pour en savoir plus :

- Mégarbane B, Baud FJ. [Interest of toxicological analysis for poisonings]. *Rev Prat.* 2008 Apr 30;58(8):838-43.

- Mégarbane B, Karyo S, Abidi K, Delhotal-Landes B, Aout M, Sauder P, Baud FJ. Predictors of mortality in verapamil overdose: usefulness of serum verapamil concentrations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011 Jun;108(6):385-9.

- Mégarbane B, Bloch V, Hirt D, Debray M, Résière D, Deye N, Baud FJ. Blood concentrations are better predictors of chloroquine poisoning severity than plasma concentrations: a prospective study with modeling of the concentration/effect relationships. *Clin Toxicol (Phila).* 2010 Nov;48(9):904-15.

Session 2 : Présentation brèves de communications affichées

17. La consommation de drogues en prison : résultats préliminaires d'un dépistage urinaire de drogues chez les patients détenus hospitalisés en UHSI

R. Bédry¹, E. Sudre¹, K. Titier², M. Desmet¹, S. Nadjimi¹, S. Gromb-Monnoyeur¹

¹UHSI, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux

²Laboratoire de toxicologie, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux

Introduction : Si le trafic de drogues en prison est régulièrement mis en relief dans les médias, à l'occasion d'arrestations ou d'intoxications, peu d'études ont mis en relief la réalité du problème de la consommation de drogues en détention (1). Les quelques enquêtes menées dans ce domaine sont basées sur des interviews de détenus ou d'anciens détenus, et les réponses données sont rarement confortées par des analyses toxicologiques (2). Ainsi 8 à 51% des détenus déclarent avoir consommé de la drogue en prison, 10 à 42% sont des consommateurs réguliers et 1 à 15% déclarent s'injecter de la drogue par voie IV (3). Les Unités Hospitalières Sécurisées Interrégionales (UHSI), au nombre de huit en France, sont des unités d'hospitalisation de court séjour, de compétence médico-chirurgicale, consacrées aux détenus devant être hospitalisés pour une durée > 48 h. Dans l'UHSI mentionnée ici des dosages urinaires de drogues sont réalisés chez tous les patients admis, avec leur accord, afin de vérifier une prise récente de drogue pouvant interférer avec les soins qui seront prodigués ou indiquer la possible survenue d'un syndrome de sevrage.

Objectif : déterminer la consommation de drogues en prison, ainsi que les produits utilisés.

Méthode : Compilation des résultats des dépistages urinaires de drogues, réalisés chez les patients détenus adultes hospitalisés dans une UHSI, en France métropolitaine, entre le 06 juin et le 19 septembre 2011. Les variables étudiées incluent l'âge, le sexe, le traitement habituel, le type d'établissement pénitentiaire d'origine, le type de drogue mesurée par technique CEDIA (cannabis – seuil de détection : 50 ng/ml, cocaïne - seuil de détection : 300 ng/ml, amphétamines - seuil de détection : 1000 ng/ml, opioïdes à l'exception de la méthadone - seuil de détection : 300 ng/ml, buprénorphine) et certains cannabinoïdes de synthèse (JWH-018, JWH-073 et son métabolite N-(3-hydroxybutyl), JWH-200, JWH-250, HU-211, CP47,497 et son homologue C8). L'analyse est uniquement descriptive.

Résultats : Cent trente huit (138) patients (126 hommes d'âge moyen 46 ans, 11 femmes d'âge moyen 42 ans et un patient de sexe non mentionné) ont été hospitalisés pendant cette période. Dix-huit (18) dépistages n'ont pas été effectués, dont trois refus. Parmi les 120 échantillons d'urine analysés 19 étaient positifs pour le cannabis (15,8%), 10 pour les opioïdes (8,3%), 8 pour la buprénorphine (6,6%) et 1 pour les amphétamines (0,8%). Tous les patients positifs pour les opiacés étaient sous traitement par tramadol ou morphine. Deux patients positifs pour la buprénorphine n'étaient pas connus pour être traités par ce médicament. Aucune trace de cocaïne ou des cannabinoïdes de synthèse sus-cités n'a été détectée. Enfin, tous les établissements pénitentiaires affiliés à l'UHSI étaient concernés, quel que soit leur type.

Conclusions : Cette étude confirme sur le plan analytique l'existence d'une consommation de drogues en prison, même si on ne peut extrapoler les chiffres obtenus à la véritable épidémiologie des consommateurs dans chaque prison. Le cannabis est la drogue la plus fréquemment trouvée, ce qui confirme les études réalisées sur le même thème en Europe (3).

Références : (1) Mouquet MC. La santé des personnes entrées en prison en 2003. DREES études et résultats n° 386, mars 2005. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er386.pdf>. (2) http://www.invs.sante.fr/surveillance/vih-sida/PDF/05_Prevacar.pdf (3) EMCDDA 2006 Annual report on the state of the drugs problem in the European Union and Norway. <http://stats06.emcdda.europa.eu/en/page019-en.html>

18. Diméthoxypropylphénéthylamine (2C-P) substance "récréative" peu commune

M. Bretaudeau-Deguigne¹, S. Ferec², B. Lelievre², L. Lagarce¹, A. Turcant², P. Harry¹.

¹Centre Anti-poison et Toxicovigilance, CHU Angers, 49933 Angers.

²Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU Angers, 49933 Angers.

Introduction : La 2,5-diméthoxy-4-(n)-propyl-β-phénéthylamine (2C-P) est un dérivé synthétique proche de la mescaline. Elle appartient à la série de drogues récréatives "2C" de la famille des phénéthylamines. La 2C-P est une des molécules les plus puissantes de cette série. Les effets pharmacologiques sont de type stimulant, hallucinogène, psychédélique et enthéogénique, par agonisme partiel de récepteurs 5HT_{2C} (1). Selon Shulgin, les doses usuelles sont de 6 à 10 mg avec un risque de surdosage dès 12 mg (2). Le délai d'action est de quelques minutes à 2h selon la voie d'exposition et la durée des effets est de 10 à 16h.

Patient 1 : un homme de 17 ans est admis à l'hôpital, après une soirée festive avec prise orale de 2 formes unitaires de poudre de 2C-P. Il présente une agitation importante, des hallucinations visuelles et cénesthésiques, une désorientation temporo-spatiale, une logorrhée avec écholalie. Quelques heures après l'admission, sa vigilance est altérée, il semble prostré avec une mydriase peu réactive. L'ECG est normal.

Patient 2: un homme de 21 ans est admis à l'hôpital, 1h après avoir inhalé une quantité inconnue d'une substance de synthèse (sachet de 2C-P vide, acheté sur Internet). Il présente des hallucinations visuelles et auditives, une agitation très importante, une hypersudation et une mydriase. Dans les 2 cas, l'évolution a été favorable en moins de 24 heures.

Méthode : Des prélèvements de sang et d'urine ont été effectués, à l'admission, pour documenter les expositions. Pour les deux patients, une recherche large de médicaments et toxiques a été réalisée par CG-SM et par CL-UV-BD. Un dosage spécifique de la 2C-P a été réalisé en CL-UV/BD ainsi que par UPLC-SM/SM.

Résultats :

	Plasma (µg/L)	Urine (µg/L)
Patient 1	non détecté	40
Patient 2	< LOQ (≈ 5)	330

La présence de 2C-P a été également confirmée par CG-SM après dérivation par anhydride heptafluorobutyrique (méthode "amphétamines"). Du cannabis a également été dépisté sur l'urine des 2 patients.

Conclusion : Ces 2 cas cliniques, avec évolution très rapidement favorable, illustrent l'utilisation de plus en plus fréquente de produits accessibles sur Internet. Aucun cas clinique d'intoxication ou de données analytiques n'a été retrouvé dans la littérature. Pour ces deux observations, le diagnostic a pu être confirmé par l'analyse des urines, les concentrations sanguines étant très faibles. La 2C-P, substance susceptible d'induire des syndromes psychiatriques, associant agitation et hallucinations, devrait être ajoutée à la liste des stupéfiants en France.

Références : (1) Hill SL, Thomas SHL. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clinical Toxicology* 2011; 49(8):705-719 ; (2) Shulgin A, Shulgin A. Pihkal, A chemical Love story. Transform Press, Berkeley, CA 1991, pp 545-547

19. Méthoxétamine via Internet : une soirée récréative à risque : à propos de 4 patients

A. Turcant¹, M. Bretaudeau-Deguigne², C. Bruneau², S. Ferec¹, B. Lelievre¹, B. Diquet¹, P. Harry²

¹Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU Angers

²Centre Antipoison et Toxicovigilance, CHU Angers

Objectif : La méthoxétamine (MXE) est un analogue structurel de la kétamine et possède des effets dissociatifs. Elle serait un antagoniste des récepteurs NMDA et un inhibiteur de la recapture de la dopamine (1). Elle est généralement consommée par inhalation intranasale mais également par voie orale, rectale ou parentérale.

Cas cliniques : Dans une soirée, 4 amis de 30 à 39 ans ingèrent des gélules de MXE, achetées sur internet. Les 2 femmes sont admises en réanimation médicale devant un coma score de Glasgow (GS) =3, avec phases d'agitation pour l'une et pour l'autre, une agitation, un coma GS=8, une tachycardie à 135/min, des hallucinations, des dyskinésies et des mouvements choréo-athétosiques. Pour les 2 femmes, l'ECG montre un

allongement du QTc (480 msec) et une acidose mixte est retrouvée. Les deux intoxiquées sont sédâtées, intubées et ventilées. Les 2 hommes sont admis aux urgences: l'un présente une agitation et l'autre a perdu connaissance brièvement. Un nystagmus est observé chez ces deux patients. L'évolution est rapidement favorable avec sortie le lendemain pour les 4 patients. Un bilan toxicologique sanguin et urinaire a été effectué à l'admission.

Méthodes : Une recherche large de médicaments et toxiques a été réalisée par CG-SM et par CL-UV-BD, après extraction alcaline par CH₂Cl₂. Un dosage spécifique a été réalisé en CL-UV/BD et a consisté, après ajout de méthylmilnacipran (EI), en une extraction du plasma et de l'urine en milieu basique par hexane/alcool isoamylique, suivie d'une réextraction en milieu acide (HCl 0,02N). Une analyse par UPLC-SM/SM a également été développée sur 100µL de plasma (ou urine diluée $\geq 1/20^{\circ}$), avec simple précipitation des protéines par le méthanol (150µL), puis dilution au ¼ dans l'eau avant injection (5µL).

Résultats : Les alcoolémies sont comprises entre 0,11 et 0,39 g/L. La limite de quantification de MXE est fixée et validée à 10µg/L. Les résultats du dosage de MXE des patients sont les suivants :

	Plasma (mg/L)	Urine (mg/L)
F, 36 ans	0,2	25
F, 30 ans	0,36	165
H, 38 ans	0,14	16,2
H, 39 ans	0,15	-

Plusieurs pics chromatographiques présentant des analogies spectrales avec la MXE sont mis en évidence et peuvent correspondre à des métabolites (deséthylméthoxétamine, dihydrométhoxétamine ...).

Conclusion : Ces cas d'intoxication par la MXE illustrent l'utilisation de plus en plus fréquente de substances à usage récréatif en accès libre sur internet. Les concentrations de MXE sont comparables aux valeurs plasmatiques (0,09 à 0,45 mg/L) déjà publiées (1, 2). Le laboratoire d'analyse toxicologique a un rôle essentiel pour valider les observations en Toxicovigilance. La MXE devrait figurer sur la liste des produits stupéfiants en France.

Références : (1).Wood & al. Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. Eur.J. Clin. Pharmacol. 2012; 68 (5) : 853-6. (2).Shields & al. Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity : three cases with analytical confirmation. Clin. Toxicol. 2012; 50 (5) : 438-40.

20. Intoxication par la méthoxétamine : à propos d'un cas clinique avec documentation analytique

A. Boucher¹, J.M. Gaulier², T. Cueto³, M. Boudinaud⁴, G. Delhome⁵, A.M. Patat¹, J. Maublanc², S. Dulaurent², J. Descotes¹

¹Centre Antipoison-Centre d'Addictovigilance, Hospices Civils de Lyon, 69003 Lyon

²Laboratoire de Toxicologie, CHU Dupuytren, 87000 Limoges

³Service des Urgences, ⁵Service d'Addictologie Hôpital Henri Mondor, 15000 Aurillac

⁴Réanimation, clinique Tronquières, 15000 Aurillac

Introduction : La méthoxétamine est un nouveau produit d'abus (*legal highs*) dont les effets sont décrits comme proches de ceux de la kétamine, dont elle est dérivée. Nous rapportons ici un cas clinique d'intoxication par la méthoxétamine, documenté par des dosages sérique, urinaire et capillaire.

Cas clinique : Un jeune homme de 21 ans inhale, durant une quinzaine de minutes, les vapeurs de 50 mg de méthoxétamine, après chauffage sur une feuille de papier aluminium. Dix minutes après, il ressent une fatigue intense et décrit un trou noir, sans aucun des effets dysléptiques recherchés. Après une probable crise comitiale, il est retrouvé inconscient. A son arrivée aux Urgences, il a repris connaissance et ses constantes vitales sont correctes, à l'exception d'une bradycardie (48/min). A H+5, 2 nouvelles crises convulsives vont le conduire en Réanimation, après la mise sous clonazépam au pousse-seringue électrique. L'évolution est progressivement favorable avec une sortie à J3. La méthoxétamine est identifiée et quantifiée dans le sang (30 µg/L), les urines (408 µg/L) et les cheveux du patient (135 pg/mg).

Discussion : La méthoxétamine fait partie des arylcyclohexylamines ; sa structure est proche de celles de la kétamine et de la phencyclidine. En raison de son apparition récente sur le marché des drogues récréatives, nous ne disposons que de peu de recul quant à sa pharmacologie et sa toxicologie. Elle aurait les mêmes effets dissociatifs que la kétamine mais plus prolongés et d'apparition plus retardée. Présentée comme antagoniste des récepteurs de type NMDA et inhibiteur de la recapture de la dopamine, d'autres interactions avec divers neurotransmetteurs sont toutefois suspectées (1). La méthoxétamine est largement présente au niveau des forums d'utilisateurs de drogues, généralement considérée comme une alternative légale à la kétamine et réputée mieux tolérée que cette dernière sur le plan du tractus urinaire. Les quelques publications d'intoxication chez l'homme font état de troubles neurologiques (confusion ou agitation, signes d'atteinte cérébelleuse, état dissociatif),

associés à des manifestations sympathomimétiques (tachycardie et hypertension), après consommation par voie orale, sniffing ou injection (2-4).

Conclusion : La méthoxétamine fait partie des nouveaux produits d'abus dont l'usage ne fait, à ce jour, l'objet d'aucune réglementation, en France. Si les quelques cas déjà rapportés font état de manifestations cliniques proches de celles observées avec la kétamine, notre cas se démarque tant par la symptomatologie présentée que par la voie d'administration utilisée. Enfin, l'identification formelle de la méthoxétamine par technique chromatographique contribue ici à une meilleure appréhension de l'émergence des *legal highs*.

Bibliographie : (1) Coppola M. & Modola R. [Med Hypotheses](#). 2012;79(4):504-7; (2) Hofer KE. et al, *Ann Emerg Med*. 2012;60(1):97-9 ; (3) Wood DM. et al, [Eur J Clin Pharmacol](#). 2012;68(5):853-6 ; (4) Shields JE. et al, *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(5):438-40.

21. Intoxication grave par le dichlorophène : aspects cliniques et toxicocinétiques

J. Langrand^{1,2}, C. Moesch³, R. Le Grand³, V. Bloch⁴, R. Garnier², FJ. Baud^{1,4}, B. Mégarbane^{1,4}

¹ Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière; Université Paris-Diderot, 75010, Paris, France. ² Centre Antipoison de Paris, Hôpital Lariboisière; Université Paris-Diderot, 75010, Paris, France. ³ Service de Pharmacologie et Toxicologie – Pharmacovigilance, Hôpital Universitaire Dupuytren, 87000, Limoges, France.

⁴ INSERM U 705 ; CNRS, UMR 7157 ; Université Paris-Descartes, 75010, Paris, France.

Contexte : Les intoxications humaines par le dichlorophène sont exceptionnelles¹. Nous rapportons un cas de survie à une intoxication par le dichlorophène avec défaillance multiviscérale et concentrations plasmatiques élevées.

Méthode : Description des manifestations cliniques et de la prise en charge d'une patiente intoxiquée par le dichlorophène. Détermination des concentrations sériques et urinaires de dichlorophène par chromatographie en phase liquide – ionisation par électrospray à chaud, couplée à une spectrométrie de masse.

Cas clinique : Suite à l'ingestion d'une solution de dichlorophène à 360g/L, dans un contexte suicidaire, une femme de 74 ans a présenté des lésions caustiques oesophagiennes et gastriques, une diarrhée profuse, une confusion, des troubles hydroélectrolytiques, ainsi qu'une élévation des transaminases rapidement résolutive. Une élévation des CPK est apparue de façon retardée (pic au 3^e jour de l'intoxication), ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë, nécessitant le recours à hémodialyse au 8^e jour. L'évolution a été favorable sous traitement symptomatique. La concentration sérique de dichlorophène à l'admission était de 708µg/L ; sa diminution a été parallèle à celle des transaminases et de la cholestase. L'élimination sanguine du dichlorophène a été prolongée, avec une excrétion maximale au 3^e jour, précédant la survenue de l'insuffisance rénale. Cette élimination sanguine retardée du dichlorophène sanguin peut être expliquée par un cycle entéro-hépatique mis en évidence lors d'expérimentations animales^{2,3,4}.

Conclusion : L'ingestion de dichlorophène peut être à l'origine d'une défaillance multiviscérale associant des lésions corrosives digestives immédiates, une diarrhée, une élévation des transaminases, ainsi que l'apparition retardée d'une insuffisance rénale et d'une élévation des CPK. La prise en charge est symptomatique.

Références bibliographiques

1. Kintz P, Jamey C, Doray S, Ludes B. Acute fatal poisoning with dichlorophen. *Int J Legal Med* 1997; 110:95-96.
2. Yamarik TA. Safety assessment of dichlorophen and chlorophene. *Int J Toxicol* 2004; 23 (Suppl 1):1-27
3. Dixon PA, Caldwell J. The fate of dichlorophen in the rat. *Eur J Drug Met Pharmacokinet* 1978; 2:95-98.
4. Dixon PA. Sulphation and diglucuronidation as constraints to enterohepatic circulation of dichlorophen in rats. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34:596-597.

22. Coma et acidose métabolique d'origine indéterminée chez une patiente éthylique chronique

O. Onofrei¹, V. Haufroid^{2,3}, J.P. Goulle⁴, A. Penalzoza Baeza¹, P. Hantson^{1,3}.

¹Département de médecine aiguë, ²Laboratoire de toxicologie, ³Louvain centre for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP), Cliniques St-Luc, Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique,

⁴Laboratoire de toxicologie, Groupe Hospitalier du Havre et UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen, 76083 Le Havre, France

Objectif : Les patients éthyliques chroniques en manque d'alcool se tournent souvent vers des substituts de l'éthanol, tels que le méthanol ou l'éthylène-glycol, responsables d'un tableau clinique assez classique dans lequel prédomine l'acidose métabolique. Ce cas permet de décrire et discuter les mécanismes possibles d'une acidose métabolique sévère chez une patiente éthylique chronique, ayant ingéré volontairement une quantité indéterminée d'un produit déconditionné qui n'appartient pas à la catégorie des alcools toxiques.

Cas clinique : Une patiente éthylique chronique de 62 ans était retrouvée inconsciente après l'ingestion de détergents atoxiques et d'un liquide jaunâtre, déconditionné, de composition inconnue, à forte odeur de solvant.

Les paramètres étaient les suivants : GCS 3/15, T 33,8°C, PA 70/40 mmHg, FC 57/min, FR 33/min, SpO₂ 77%. A l'ECG, on notait des anomalies diffuses de la repolarisation et à l'échographie cardiaque, une altération modérée de la fonction ventriculaire gauche. La norépinéphrine était instaurée après remplissage vasculaire. A la biologie : pH 6,84, bicarbonate 4 mmol/L, lactate 16 mmol/L, osmolarité 325 mOsm/kg, trou anionique 41 mmol/L, trou osmolaire 27 mOsm/kg. Le screening toxicologique excluait les intoxications par méthanol et éthylène glycol ; l'éthanolémie était de 0,69 g/L. La lactatémie était de 27 mmol/L. Dans le doute diagnostique (coma et acidose métabolique), une hémodialyse était débutée, permettant la correction de l'hémodynamique, de l'acidose et le réveil, avec cependant persistance d'une hyperlactatémie à 8,2 mmol/L. L'évolution ultérieure était non compliquée, avec une thrombopénie transitoire. Des recherches toxicologiques extensives portant sur les échantillons sanguins et urinaires ont écarté une intoxication par la plupart des glycols. L'analyse en HS-GC/MS de résidus d'une bouteille à forte odeur de solvant a identifié l'alpha-pinène, le bêta-pinène, le caryophyllène et le cyclodécane.

Discussion : Un coma avec acidose métabolique, trou anionique et trou osmolaire augmenté orientait logiquement vers une intoxication par méthanol ou éthylène glycol qui n'a pas été retrouvée. L'hyperlactatémie majeure pouvait faire songer à une ingestion de propylène glycol, également non prouvée. Les toxiques retrouvés dans les résidus de la bouteille peuvent expliquer en partie la symptomatologie neurologique et cardiaque, mais pas la profondeur de l'acidose lactique.

Conclusion : En l'absence d'un diagnostic toxicologique aisé et rapide, le traitement symptomatique initial doit être agressif en cas d'acidose métabolique sévère avec coma et répercussions hémodynamiques. L'hémodialyse a apporté une amélioration clinique nette, à défaut de démontrer une efficacité cinétique. Le tableau clinique et biologique initial évoquant fortement un alcool toxique est resté indéterminé, malgré des analyses toxicologiques extensives dont les résultats n'auraient de toute façon pas été disponibles en temps réel pour permettre une adaptation de la thérapeutique.

23. Différents modes de présentation de la défaillance cardiaque aiguë induite par la venlafaxine

M. Batista¹, T. Dugernier², M. Simon³, V. Haufroid⁴, A. Capron⁴, S. Fonseca⁵, P. Hantson^{1,4}

¹Département des soins intensifs, Cliniques St-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, ²Département des soins intensifs, Clinique St-Pierre, Ottignies, ³Département des soins intensifs, Cliniques du Sud-

Luxembourg, Arlon, ⁴Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, Université catholique de

Louvain, Bruxelles, ⁵Département de pathologie, Cliniques St-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Objectif : Décrire les différents modes possibles de présentation clinique de la défaillance cardiaque aiguë induite par la venlafaxine.

Série de cas : Entre 2010 et 2012, 4 patientes ont été observées en réanimation après une intoxication volontaire par venlafaxine (VEN), avec une défaillance aiguë sévère. Leur âge variait de 35 à 65 ans. Aucune n'avait d'antécédents cardiovasculaires. La dose ingérée s'échelonnait entre 3150 et 13500 mg de VEN (dans 2 cas, VEN à résorption prolongée). Dans un cas, on notait la co-ingestion de 40 mg de lorazépam. La concentration sanguine maximale de VEN était comprise entre 2153.3 et 9950 ng/mL. Le décès était observé dans ¾ des cas. L'électrocardiogramme initial ne montrait que des anomalies mineures dans 2 cas. Chez deux patientes, au moins un enregistrement ECG montrait un élargissement du complexe QRS. Une patiente présentait des valeurs de troponine-I normale. Chez 3 patientes, l'échographie cardiaque montrait une fraction d'éjection comprise entre 15 et 18%. Deux des 4 patientes ont présenté un syndrome sérotoninergique marqué, compliqué d'une rhabdomyolyse importante. Deux patientes ont convulsé, avec nécessité d'induire un coma barbiturique dans un cas. Trois patientes avaient nécessité une ventilation artificielle. Les causes de décès étaient : hypoxémie réfractaire (1), alors que la fonction cardiaque récupérait, arythmie maligne (1), choc cardiogénique (1). Chez la patiente survivante, la récupération de la fonction cardiaque était obtenue en 3 jours. Dans un cas fatal autopsié, l'examen microscopique du myocarde objectivait une atteinte sévère de la structure myofibrillaire.

Discussion : la VEN est un antidépresseur qui inhibe la recapture neuronale de la norépinéphrine, de la sérotonine et dans une moindre mesure, de la dopamine. Certaines données de la littérature semblent suggérer une plus grande cardiotoxicité de la VEN par comparaison avec d'autres ISRS. Les arythmies malignes sont la principale cause de décès après ingestion massive. Dans une série de 273 patients intoxiqués par VEN, seul 7% avait une prolongation du QRS > 120 msec. Cependant, l'ingestion de doses > 8 g peut se compliquer d'élargissement du QRS, de prolongation du QTc et d'arythmies malignes. Des publications récentes attirent l'attention sur la possibilité d'une altération sévère de la fonction cardiaque gauche, sans modification de la conduction cardiaque et sans arythmie majeure. Il n'existe pas de corrélation nette entre le syndrome sérotoninergique et la survenue de complications cardiaques sévères. Le mécanisme de la défaillance cardiaque en l'absence de troubles de conduction reste encore discuté. L'hypothèse la plus vraisemblable est une toxicité cardiaque induite par les catécholamines en relation avec l'inhibition de la recapture de la norépinéphrine.

Conclusion : Une dysfonction ventriculaire gauche diffuse et sévère est possible en cas d'ingestion massive de VEN, même en l'absence de troubles de la conduction cardiaque, réalisant un tableau de cardiomyopathie toxique.

Référence : Howell C, Wilsobn AD, Waring DS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults : a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:192-197

24. Suicide par injection d'un agent euthanasiant vétérinaire

P. Nisse¹, P. Girardie², A. Garat³

¹Centre antipoison & toxicovigilance ; ²Déchocage ; ³Centre de biologie pathologie; CHRU de Lille – 59037 Lille cedex

Introduction : Parmi leur arsenal « thérapeutique », les vétérinaires ont à leur disposition des médicaments particulièrement toxiques, à savoir les euthanasiants pour animaux. Nous rapportons le cas d'un suicide chez un vétérinaire.

Cas clinique : un homme de 62 ans, vétérinaire, s'est injecté en para-ombilical une ampoule de 50 mL de Dolethal[®] (pentobarbital 9g/flacon). Lors de sa prise en charge par le SMUR, le patient était en arrêt cardio-respiratoire. Une activité cardiaque a été récupérée, après l'injection de 2 mg d'adrénaline. Après un remplissage par du Voluven[®] (1,5 L), et sous perfusion de noradrénaline à 2 mg/heure, la tension artérielle a été maintenue à 103/50 mmHg, avec une fréquence cardiaque de 86/min. La prise en charge a consisté dans la mise en place d'une hypothermie thérapeutique, associée à une sédation, par l'association Hypnovel[®] Sufenta[®] et une curarisation, sous couvert d'une intubation et ventilation contrôlée, durant 24 heures. A l'arrêt de la sédation et après réchauffement, le score de Glasgow était évalué à 4/15. L'électroencéphalogramme concluait à un tracé de Brust suppression, traduisant une souffrance cérébrale diffuse post anoxique. Le patient présentait un état de coma sous-cortical qui lui a été fatal. Une analyse toxicologique comprenant un criblage assez large (antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, éthanol, phénothiazines, antiépileptiques dont le phénobarbital, disopyramide, lidocaïne, quinidine et hydroquinidine, opiacés et morphinomémétiques, benzoylécgonine, amphétamines) se révélait négative. La concentration sanguine du thiopental mesurée à J+1 était indétectable. Le pentobarbital, quant à lui, n'a pas été dosé malgré notre demande.

Discussion : les vétérinaires ont à leur disposition 2 types de produits euthanasiants : le T61[®] et le Dolethal[®] ; le premier contient 3 principes actifs [l'embutramide (un hypnotique), l'iodure de mébézonium (un curarisant) et le chlorhydrate de tétracaine (un anesthésique local)], dans un solvant à base de diméthylformamide ; le T61[®] est destiné à l'euthanasie de toutes les espèces animales domestiques ; le Dolethal[®] contient un principe actif, le pentobarbital, un barbiturique rapide utilisé pour l'euthanasie des chiens et des chats. Sur la période 1992-2011, nous avons recensé au centre antipoison de Lille, 8 tentatives d'autolyse avec le Dolethal[®] ; dans 5 cas, c'est la voie orale qui avait été choisie et tous les patients ont survécu. Dans les 3 autres cas, l'administration s'est faite par voie parentérale (2 par injection intraveineuse et 1 par voie intrapéritonéale) et les 3 patients sont décédés. Sur le plan clinique, le pentobarbital est responsable d'un coma profond, d'apparition rapide, avec hypotension artérielle et hypothermie. Les 2 principaux risques sont l'arrêt cardiaque et l'arrêt respiratoire, brutal et précocé, parfois précédé de pauses respiratoires. Si la voie orale ne provoque pas la mort d'emblée mais un tableau neurologique grave, pour les voies intraveineuse ou intra-péritonéale, les conséquences sont dramatiques, voire létales, d'emblée. Cette observation rappelle l'importance du dialogue entre les médecins urgentistes et les toxicologues analytiques et de la précision à apporter dans les demandes de recherches toxicologiques.

Conclusion : les intoxications volontaires utilisant le pentobarbital restent rares mais sont constamment graves et nécessitent une médicalisation précoce et une prise en charge en réanimation.

25. Troubles neurologiques après ingestion de violets (*Microcosmus sp.*)

C. Schmitt, L. Tichadou, L. de Haro
CAPTV-AP-HM, 13009 Marseille.

Introduction : Le violet (*Microcosmus sp.*) est un fruit de mer du sous embranchement des Tuniciers, consommé essentiellement en méditerranée. Sa chair, jaune vif, est mangée crue.

Observations :

Cas 1. En janvier 2011, dans l'Aude, deux hommes âgés de 30 et 52 ans, partagent un repas avec six autres convives, ils sont les deux seuls à manger des violets. Dans l'heure qui suit, les deux patients ont une diplopie avec vision floue, une ataxie, des troubles de la marche et des signes digestifs à type de diarrhée. Un échantillon de ces violets a été conservé par l'Anses, mais n'a pas encore été analysé car il s'agissait d'un phénomène isolé.

Cas 2. En décembre 2011, dans les bouches du Rhône, deux femmes âgées de 70 et 78 ans présentent, environ une heure après avoir mangé un plateau à base de violets, une ataxie induite par des vertiges, une vision floue et une hypersudation, associés à des troubles digestifs.

Cas 3. En janvier 2012, une femme de 55 ans présente, 30 minutes après un repas de violets, une diplopie, une faiblesse des membres inférieurs, des vomissements et une diarrhée.

Cas 4. En mars 2012, deux hommes âgés de 33 et 40 ans partagent un plateau de fruits de mer, avec leurs collègues ; ils sont les seuls à manger des violets ; ils ne consomment pas d'alcool. Trente minutes après, ils sont dans un état ébrié, avec des céphalées, sans trouble digestif.

Dans tous les cas (7 patients), l'évolution a été favorable en moins de 24h.

Discussion : On sait depuis quelques années que les Tuniciers peuvent concentrer des toxines marines (Freitas, Lopez-Rivera). Une équipe croate a de plus récemment rapporté le cas d'une intoxication collective, après ingestion de spécimens de *Microcosmus sp.*, dans lesquels une neurotoxine a été identifiée (Nicevic Gladan). Cependant, les symptômes survenus chez nos patients ne correspondent pas aux tableaux d'intoxication neurologique par phycotoxines connues à l'heure actuelle qui sont le PSP (Paralytic Shellfish Poisoning), l'ASP (Amnesic Shellfish poisoning) et le NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning).

Conclusion : La consommation de violets est limitée au bassin méditerranéen ; les occasions d'être confronté à ce type d'intoxication sont donc peu fréquentes. Ce phénomène étant rare et nouveau, il est difficile de se prononcer quant à son origine, mais les toxicologues doivent avoir en tête cette notion si de nouveaux cas se présentent.

Bibliographie :

J.C. Freitas, T. Ogata, C.H. Veit, M. Kodama. Occurrence of tetrodotoxin and paralytic shellfish toxins in *Phallusia nigra* (tunicata, ascidiacea) from the brazilian coast. *J. Venom. Anim. Toxins.* 2.1 Botucatu 1996.

A. López-Rivera A, M. Pinto, A. Insinilla, B. Suárez Isla, E. Uribe, G. Alvarez et al. The occurrence of domoic acid linked to a toxic diatom bloom in a new potential vector: the tunicate *Pyura chilensis* (piure). *Toxicon.* 2009 ; 54(6):754-62.

Z. Ninčević Gladan, I. Ujević, N. Nazlić, I. Marasović. First evidence of human intoxication associated with Paralytic Shellfish Toxins in Adriatic Sea. *Croatian Scientific Bibliography. Aquaculture* 2012 <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?lang=en&rad=467296> Dernière consultation le 31 aout 2012.

26. Les erreurs médicamenteuses en établissement de santé. Etude à partir de données de cinq centres antipoison et de toxicovigilance

C. Cunat¹, E. Gomes², P. Boltz², E. Puskarczyk², J. Manel²

1 Service Pharmacie, Centre Hospitalier de Neufchâteau, 88300 Neufchâteau

2 Centre Antipoison et de Toxicovigilance, C.H.U. Nancy, 54035 Nancy cedex

Introduction : Selon l'ANSM, l'erreur médicamenteuse est l'« omission ou la commission d'un acte non intentionnel, qui concerne un médicament identifié destiné à un malade et qui génère un risque non voulu pour le patient ». Elle peut être détectée via différents systèmes. Les consultations toxicologiques des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), le plus souvent dans l'urgence, sont l'une des sources d'information. Ainsi, en 2011, les dix CAPTV français ont reçu plus de 19 000 appels relatifs à des erreurs médicamenteuses, qu'il s'agisse de soins ambulatoires ou de soins hospitaliers. Ces données sont renseignées avec précision dans la base nationale des cas d'intoxication, l'un des éléments du système d'information des centres antipoison et de toxicovigilance. L'objectif est de présenter les résultats de cette étude, tant du point de vue de l'analyse des causes que de l'utilisation des différents outils existants pour caractériser les erreurs médicamenteuses.

Matériel et Méthode : Durant les six premiers mois de l'année 2011, 118 erreurs médicamenteuses survenues en établissement de santé ont été colligées de manière rétrospective par analyse des dossiers du Système d'information des Centres Antipoison (SICAP). Chacune a été caractérisée à l'aide des outils proposés par la société française de pharmacie clinique (SFPC) et par le groupe de travail « qualité et méthode » du Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV). Tous les dossiers ont fait l'objet d'un rappel dans le service concerné, 38 dossiers n'ont pu faire l'objet d'une analyse causale (auteur de l'erreur non disponible, référent du service non informé, défaut de coopération).

Résultats : L'erreur est le plus souvent une erreur de dose à administrer (43/118) ou une erreur de patient (26/118). S'agissant d'administration parentérale (51/118), elle est plus souvent détectée au moment de l'administration. Les médicaments en cause sont majoritairement des médicaments du système nerveux central. Le critère « gravité » varie en fonction de l'outil de caractérisation utilisé (SFPC ou CCTV). L'analyse causale montre que les erreurs sont liées majoritairement aux conditions de travail ou à des pratiques défectueuses des professionnels de santé.

Discussion : L'exploitation initiale des dossiers des CAPTV permet une caractérisation des erreurs médicamenteuses selon les divers outils existants. L'analyse causale réalisée à distance de la survenue de l'erreur permet de préciser ou d'identifier les causes qui n'étaient pas évoquées d'emblée. C'est notamment le cas lorsqu'une démarche de signalement et d'analyse de l'erreur est en place dans le service concerné. Il est parfois difficile de retrouver les personnes concernées. A noter que le CAPTV a souvent été initialement sollicité à la

recherche d'avis et conseil toxicologique spécialisé et non dans le cadre d'une notification ou d'un signalement. L'erreur reste bien souvent encore un sujet tabou.

Conclusion : Caractériser et connaître la cause d'une erreur permet la mise en place de démarches préventives soit au niveau institutionnel (changement des emplois du temps, mise en place de protocole...), soit au niveau national (modifications des recommandations sur un produit, modification d'une inscription qui prête à confusion,...). Le signalement des erreurs thérapeutiques doit être encouragé et systématiquement analysé. Le recours aux dossiers des CAPTV est une source considérable d'informations très utiles aux vigilances à cible « produit », y compris la pharmacovigilance.

Session 3 : L'analyse toxicologique pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance des intoxications

27. Apport de l'analyse toxicologique dans le cadre des intoxications aiguës mortelles

M. Deveaux, G. Hoizey, M. Chèze, G. Pépin

Laboratoire Toxlab, Paris

Introduction : Les patients hospitalisés pour intoxication aiguë dans les services de réanimation médicale sont parfaitement pris en charge par les équipes médicales. Cependant, dans certains cas leurs efforts sont entravés par la difficulté à poser le diagnostic par la méconnaissance de la nature exacte de la ou des substances impliquées dans l'intoxication. Le patient peut alors décéder et un obstacle médico-légal à l'inhumation peut être posé. Il s'en suivra une enquête et une demande d'expertise toxicologique.

Méthode : A partir de d'exemples, les auteurs décrivent plusieurs stratégies analytiques mises en œuvre lors d'expertises toxicologiques faisant suite au décès de victimes, mais aussi d'analyses bien précises demandées a posteriori par les réanimateurs.

Description des cas : *Cas#1 :* Des malaises suspects sont signalés chez des toxicomanes et/ou des conducteurs après administration d'héroïne, à type d'endormissement, de léthargie, voire de coma, cliniquement incompatibles avec une intoxication aiguë par un opiacé. Les quelques dépistages dans les laboratoires hospitaliers montrent la présence de benzodiazépines dans les urines; parallèlement des expertises effectuées sur les produits saisis montrent qu'il s'agissait d'héroïne coupée avec de l'alprazolam. Seule l'analyse centésimale des poudres (par GC-MS et UHPLC-DAD) a permis de prouver l'origine des intoxications et de les comparer entre elles. Dans aucun hôpital, l'alprazolam n'avait été recherché.

Cas#2 : Apparition inattendue de complications uro-néphrologiques graves après l'administration de kétamine fumée. Cet effet ne peut être expliqué que par l'analyse physico-chimique (par GC-MS et UHPLC-DAD) de la kétamine et la mise en évidence de l'existence d'un produit de pyrolyse ayant une toxicité rénale.

Cas#3 : Arrêt cardiaque brutal non expliqué après suspicion de prise d'un nouvel antiépileptique, le lacosamide. L'origine de l'intoxication ne peut pas être confirmée rapidement car l'identification et le dosage de ce médicament récent ne sont pas effectués en milieu hospitalier. Ceci a pu être fait a posteriori dans un laboratoire spécialisé par CLHP-DAD et GC-MS. La cause du décès a donc pu être établie.

Cas#4 : Coma prolongé après prise d'oxycodone, mais la dose ingérée est apparemment trop faible pour avoir eu ces conséquences. Devant le risque de séquelles graves, le clinicien veut savoir si le patient était ou non consommateur habituel d'oxycodone : seule l'analyse segmentaire des cheveux (par LC-MS/MS) prélevés 1 mois après a pu montrer qu'il était naïf et donc d'une sensibilité particulière à l'oxycodone.

Cas#5 : Effet retard d'amphétamines, dû à un nouveau mode de prise, le « parachute ». L'intoxication aiguë potentiellement mortelle n'apparaît que quelques heures après la prise et le lien avec la substance est parfois difficile. L'analyse segmentaire des cheveux (par LC-LS/MS) prélevés lors de l'autopsie permet de vérifier si il y avait ou non consommation chronique et de conforter l'hypothèse d'une sensibilité à ce produit. Le problème vient essentiellement des banques de données de spectres car la famille des amphétamines est en évolution constante.

Discussion et Conclusion : Au-delà des 200 substances habituellement rencontrées, de nouveaux médicaments, de nouveaux stupéfiants et de nouveaux modes de consommation compliquent fortement le diagnostic de certaines intoxications aiguës, mortelles ou non. Pour ces cas, les recherches et dosages en routine par les laboratoires hospitaliers de toxicologie sont très souvent impossibles (réponse analytique 24/7 pas totalement organisée, produits de référence et bibliothèques de spectres complexes à tenir à jour). La conservation des prélèvements dans des sérothèques en vue d'une analyse légèrement différée, les liens étroits entre cliniciens et toxicologues analystes, l'analyse fine des produits ayant pu être administrés, permettraient de mieux documenter les cas et de pallier la sous-notification actuelle. Cependant toutes ces analyses particulières sont actuellement réalisées dans certains laboratoires spécialisés, qui ont également un rôle de conseil, que ce soit dans un cadre purement hospitalier ou dans un cadre médico-judiciaire.

28. Toxicocinétique des intoxications aiguës par des solvants organiques

P. Hantson

Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, Bruxelles, Belgique

Les intoxications aiguës par les solvants organiques font potentiellement appel à plusieurs classes de solvants. En médecine d'urgence et de réanimation, les intoxications par le méthanol, l'éthylène glycol ou les éthers de glycol représentent la classe majoritaire. Ce sont également les intoxications qui ont été le mieux étudiées du point de vue de la cinétique des substances de base, de leurs métabolites, mais aussi des antidotes qui ont été proposés. Les études toxicocinétiques sont souvent réalisées a posteriori à partir de données collectées pendant l'hospitalisation du patient. Si elles ne permettent pas toujours d'adaptation thérapeutique immédiate, elles sont cependant très utiles à la compréhension des mécanismes de toxicité, mais également au développement ou à l'adaptation de stratégies thérapeutiques spécifiques.

L'intoxication aiguë par le méthanol ou l'éthylène glycol constitue un exemple illustratif. La toxicité aiguë n'est pas liée à la concentration initiale de méthanol et d'éthylène glycol et une survie sans séquelles a pu être observée parfois en dépit de concentrations initiales très élevées. Le pronostic est clairement lié à l'accumulation des métabolites toxiques, responsables d'une acidose sévère et de manifestations cliniques au nombre desquelles le coma est un signe de sévérité. L'accumulation des métabolites toxiques est habituellement en relation avec un délai important entre l'ingestion et l'admission. Du point de vue analytique, le dosage des substances de base devrait pouvoir être disponible en urgence, même s'il existe une suspicion basée sur l'existence d'un trou anionique et d'un trou osmolaire augmenté. Le dosage des métabolites (formate ou glycolate) ne fait pas partie des analyses de routine, mais n'est pas indispensable à la prise en charge des intoxications. De fait, il existe une bonne corrélation inverse entre l'accumulation de formate ou de glycolate et la chute de la concentration sanguine en bicarbonate et du pH artériel.

L'analyse de l'élimination du méthanol et de l'éthylène glycol est intéressante pour prouver qu'il y a un blocage métabolique par l'antidote qui aura été choisi, soit l'éthanol, soit le fomépizole. Plus encore que pour le méthanol, l'analyse de la cinétique de l'élimination de l'éthylène glycol permet dans un nombre sélectionné de cas, en absence d'acidose métabolique initiale significative et en présence d'une fonction rénale encore correcte, de justifier l'abstention de l'hémodialyse et de s'en tenir au blocage métabolique. Les analyses cinétiques ont également montré que l'hémodialyse conventionnelle était efficace pour assurer l'épuration extra-rénale du méthanol et de l'éthylène glycol et qu'elle devait être préférée à l'hémofiltration veineuse continue qui ne possède pas le même rendement. L'efficacité de l'hémodialyse a également été documentée pour les métabolites respectifs, même s'il persiste des interrogations concernant l'efficacité clinique réelle au-delà de l'efficacité cinétique. L'hémodialyse, même si elle contribue significativement à la correction de l'acidose métabolique, ne dispense pas d'administrer de façon précoce des quantités importantes de bicarbonate, car l'acidose elle-même peut influencer la distribution et l'élimination du formate par exemple.

L'analyse de la cinétique d'élimination des antidotes a également son importance. On sait que la cinétique de l'éthanol administré à doses thérapeutiques est éminemment variable, avec des risques de sous et surdosage. La cinétique d'élimination du fomépizole est finalement peu documentée dans les cas d'intoxications aiguës. En se référant aux études réalisées sur volontaires sains, on peut affirmer que la cinétique d'élimination du fomépizole est d'ordre 0 pour les doses uniques, et probablement d'ordre 1 pour les doses multiples. Les études cinétiques permettent d'affirmer qu'avec les schémas posologiques proposés, l'intervalle de dose de 12 heures entre chaque administration reste logique. Par ailleurs, elles ont confirmé qu'il existait après 36 heures une auto-induction du fomépizole qui justifie de reprendre une dose de 15 mg/kg après cet intervalle.

Enfin, l'intoxication le plus souvent accidentelle et épidémique par le diéthylène glycol soulève de nouveaux défis cinétiques et thérapeutiques. Les analyses cinétiques sont nécessaires pour déterminer quel est le métabolite (ou quels sont les métabolites) responsable de la toxicité et pour évaluer un traitement antidotique.

En conclusion, l'analyse de la cinétique des solvants organiques, de leurs métabolites et de leurs antidotes reste extrêmement utile non seulement à la compréhension des mécanismes de toxicité, mais également à l'adaptation de thérapeutiques dont la validation a souvent été basée sur l'empirisme.

29. Nouvelle approche thérapeutique des intoxications par les organophosphorés : vers un renouveau de la pralidoxime ?

P. Houzé

Laboratoire de Biochimie, GH Saint Louis-Lariboisière-F Widal et Laboratoire C-TAC, Faculté de Pharmacie, Paris, France.

Depuis les travaux de Sundwall dans les années 60, il est classiquement admis que l'activité antidotique de la pralidoxime (PRX) est liée une concentration minimale circulante de 4 mg/l (Sundwall, 1961). Pour obtenir cette concentration, les protocoles thérapeutiques se sont multipliés avec l'utilisation de doses croissantes de PRX (Willems *et al.*, 1992; Pawar *et al.*, 2006). Malgré de nombreux travaux, l'utilisation de la pralidoxime, comme

antidote dans les intoxications organophosphorés, reste toujours controversée (Eddleston *et al.*, 2002a; Eddleston *et al.*, 2002b; Eyer, 2003; Pawar *et al.*, 2006). Sous la direction du Pr Baud, un modèle d'intoxication aiguë par le diéthylparafoxon (DEPO) a été développé chez le rat pour en étudier les effets respiratoires par pléthysmographie corps entier (Villa *et al.*, 2007). Après validation, ce modèle a permis d'évaluer l'effet antidotique de la PRX administrée seule au moment du maximum des effets respiratoires. Une dose unique de PRX (50 mg/Kg, IM) permet de corriger les effets respiratoires de façon complète mais transitoire (< 30 min), alors qu'une normalisation complète et prolongée des cholinestérases totales (ChET) est observée. Une relation toxicocinétique-toxicodynamique (TK-TD) entre les variations du temps expiratoire et les concentrations plasmatiques en PRX montre que la correction maximale des effets respiratoires est obtenue pour des concentrations de PRX comprises entre 10 et 12,5 mg/l (Houze *et al.*, 2010). La PRX est une petite molécule cationique éliminée au niveau rénal par filtration et sécrétion active. Pour obtenir et maintenir des concentrations plasmatiques de PRX supérieures à 10 mg/l, nous avons limité l'élimination urinaire de la PRX à l'aide de deux modèles : i) un dit « non physiologique » (insuffisance rénale aiguë au bichromate de potassium) ; ii) un dit « physiologique » basé sur un traitement par le TEA, inhibiteur des *Organic Cation Transporters* (OCT) (Kayouka *et al.*, 2008). Le maintien de concentrations plasmatiques élevées en PRX par ces deux modèles permet un prolongement significatif de l'effet antidotique de la PRX sur la toxicité respiratoire induite par le DEPO (Kayouka *et al.*, 2011; Kayouka *et al.*, 2009). Comme pour la dose unique, l'établissement d'une relation TK-TD montre que la correction est maximale pour des concentrations en PRX supérieures à 10 mg/l dans le cas du modèle d'insuffisance rénale aiguë (Kayouka *et al.*, ; Kayouka *et al.*, 2009). Ce changement de concentration seuil a pu être confirmé par l'injection successive de deux doses (50 mg/Kg, IM) de PRX, permettant d'obtenir une correction prolongée des troubles respiratoires le temps du maintien des concentrations plasmatiques au-delà du seuil de 10 mg/l (Willemin, 2009). Chez l'homme, le schéma thérapeutique classique d'administration de la PRX est basé sur l'injection d'un *bolus* IV suivi par une perfusion continue (Willems *et al.*, 1992; Marrs and Vale, 2006). Pour se rapprocher de ce schéma thérapeutique, un modèle de perfusion continue de la PRX chez le rat par pompes osmotiques implantables (Pompe IPrecio®, DSI, France) a été développé. Après une dose de charge IV, la perfusion a permis d'obtenir et de maintenir 3 concentrations à l'équilibre (Css) fixées à 4, 12 et 16 mg/l. Avec ce protocole, les effets respiratoires chez les rats sont totalement corrigés de façon prolongée par les Css 12 et 16 mg/l. *A contrario*, la Css 4 mg/l ne permet qu'une correction transitoire de ces effets, tandis que les 3 Css permettent une normalisation significative de l'activité ChET. Enfin, pour la première fois, nous avons montré que les signes cliniques muscariniques sont complètement corrigés par la PRX seule, mais uniquement pour la Css 16 mg/l (Duarte, 2011). En conclusion, notre travail confirme la concentration-dépendance de l'effet antidotique de la PRX, mais avec une concentration seuil de 12 à 16 mg/l qui doit être maintenue pendant la durée du traitement pour être efficace. Même si ces résultats se doivent d'être validés chez l'homme, ils soulignent l'intérêt du « monitoring » des concentrations circulantes en PRX pendant la durée de son utilisation et pourraient conduire à réviser le jugement négatif porté sur l'efficacité de cet antidote dans les intoxications organophosphorés chez l'homme.

Bibliographie :

- Duarte T (2011). Concentration dépendance des effets antidotiques de la pralidoxime vis-à-vis d'un modèle d'intoxication par les insecticides organophosphorés. Thèse d'Université, Paris5.
- Eddleston, M., Roberts, D., and Buckley, N. (2002a). Management of severe organophosphorus pesticide poisoning. *Crit Care* **6**, 259.
- Eddleston, M., Szincz, L., Eyer, P., and Buckley, N. (2002b). Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Qjm* **95**, 275-283.
- Eyer, P. (2003). The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* **22**, 165-190.
- Houze, P., Mager, D. E., Risede, P., and Baud, F. J. (2010). Pharmacokinetics and toxicodynamics of pralidoxime effects on paraoxon-induced respiratory toxicity. *Toxicol Sci* **116**, 660-672.
- Kayouka, M., Houze, P., Baud, F. J., Cisternino, S., Debray, M., Risede, P., Schinkel, A. H., and Warnet, J. M. (2011). Does modulation of organic cation transporters improve pralidoxime activity in an animal model of organophosphate poisoning? *Crit Care Med* **39**, 803-811.
- Kayouka, M., Houze, P., Debray, M., and Baud, F. J. (2009). Acute renal failure enhances the antidotal activity of pralidoxime towards paraoxon-induced respiratory toxicity. *Toxicol Lett* **189**, 48-56.
- Kayouka, M., Houzé, P., Risede, P., Debray, M., and Baud, F. J. (2008). Acute renal failure alters the kinetics of pralidoxime in rats. *Toxicol Lett*, article in press.
- Marrs, T. C., and Vale, J. A. (2006). Management of Organophosphorus Pesticide Poisoning. In *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds* (R. C. Gupta, Ed.). Elsevier, Oxford.
- Pawar, K. S., Bhoite, R. R., Pillay, C. P., Chavan, S. C., Malshikare, D. S., and Garad, S. G. (2006). Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* **368**, 2136-2141.

- Sundwall, A. (1961). Minimum concentrations of N-methylpyridinium-2-aldoxime methane sulphate (P2S) which reverse neuromuscular block. *Biochem Pharmacol* **8**, 413-417.
- Villa, A. F., Houze, P., Monier, C., Risede, P., Sarhan, H., Borron, S. W., Megarbane, B., Garnier, R., and Baud, F. J. (2007). Toxic doses of paraoxon alter the respiratory pattern without causing respiratory failure in rats. *Toxicology* **232**, 37-49.
- Willemin M.E. (2009). Efficacité comparée de différentes doses de pralidoxime sur la toxicité respiratoire du diéthylparaoxon chez le rat. master 1-Santé-Physiologie-Pathologie-Toxicologie- Paris5
- Willems, J. L., Langenberg, J. P., Verstraete, A. G., De Loose, M., Vanhaesebroeck, B., Goethals, G., Belpaire, F. M., Buylaert, W. A., Vogelaers, D., and Colardyn, F. (1992). Plasma concentrations of pralidoxime methylsulphate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* **66**, 260-266.

Session 4 : Présentations brèves de communications affichées

30. Une plante sauvage un peu trop amère

C. Tournoud¹, C. Kummerlen², O. Martinet², C. Jamey³, F. Flesch¹

¹ Centre Antipoison, ² Réanimation Médicale, ³ Laboratoire de Toxicologie, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg.

Introduction : La consommation de plantes sauvages, notamment au printemps, expose au risque de confusion entre plantes comestibles et toxiques. Une des erreurs les plus lourdes de conséquences est celle pouvant survenir lors de la confusion entre *Allium ursinum* et *Allium polyanthum* avec le *Colchicum autumnale*.

Cas clinique : Un homme de 35 ans, habitué à consommer des plantes sauvages, prépare un plat de légumes constitué d'orties, de plantain et de la partie blanche de 9 « poireaux » sauvages. Il ingère cette préparation malgré son goût très amer. Trois heures après l'ingestion, il présente des vomissements et des myalgies. Il appelle alors le Centre antipoison qui lui conseille de se rendre immédiatement aux urgences. Un lavage gastrique est réalisé dès son admission, à H4, puis le patient est transféré en réanimation. Il va présenter, successivement, des troubles digestifs, un état de choc cardiogénique, puis vasoplégique, une insuffisance rénale aiguë anurique, une aplasie médullaire, un syndrome occlusif, une polyneuropathie sensitivomotrice et une alopecie. Sur le plan biologique, l'évolution est marquée par une cytolysé hépatique modérée, persistant pendant 2 mois, une insuffisance rénale, une pancytopenie, une hypertriglycéridémie majeure (triglycérides à 9,12 g/L). Le traitement a comporté, outre le lavage gastrique, l'administration de charbon activé, une alimentation parentérale, une ventilation artificielle de 27 jours, l'administration de vasopresseurs, de Neupogen[®], ainsi que plusieurs séances d'hémodiafiltration continue et d'hémodialyse. Les dosages de colchicine ont été réalisés par UPLC-MS-MS. La concentration de colchicine à l'admission était de 15,9 ng/mL dans le sang et de 1064 ng/mL dans les urines. L'évolution a été lentement favorable après 3 mois d'hospitalisation et 2 mois de rééducation.

Discussion : Les intoxications consécutives à l'ingestion de colchiques sont des intoxications graves qui peuvent conduire au décès du patient dans un tableau de défaillance multiviscérale. Hormis les signes cliniques et biologiques classiquement décrits dans ce type d'intoxication, le patient a présenté des complications rares, telles qu'un syndrome occlusif, une polyneuropathie, ainsi qu'une hypertriglycéridémie majeure. Les troubles digestifs sont presque toujours présents, mais l'existence d'un syndrome occlusif est rarement rapportée. L'atteinte neurologique périphérique et/ou myogène est décrite avec la colchicine, même si on ne peut exclure, chez notre patient, une polyneuropathie de réanimation. L'hypertriglycéridémie, rapportée dans une seule publication, n'a pas de mécanisme clairement établi. La colchicinémie dans notre observation est peu élevée, mais ce paramètre est mal corrélé à la gravité de l'intoxication.

Conclusion : Cette observation est remarquable par le tableau clinico-biologique presque complet de toutes les complications inhérentes à cette intoxication par la colchicine, ainsi que par son évolution favorable, malgré la présence de nombreux critères de gravité.

31. Site Opérationnel de Gestion des Antidotes en Midi-Pyrénées et Limousin ou SOGA-MiPYL

JC. Gallart, Th. Febvre, C. Cabot, N. Amouroux, N. Franchitto

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Toulouse Midi-pyrénée et Limousin

CHU Purpan – Pavillon Louis Lareng – TSA 40031 – 31059 Toulouse cedex

Introduction : La prise en charge médicale des intoxications nécessite parfois l'administration d'un antidote. Le site Internet SOGA-MiPYL, que nous avons conçu, permet au médecin toxicologue de la salle de RTU (Réponse Téléphonique à l'Urgence) de localiser précisément l'antidote nécessaire, dans sa zone de régulation. Cet outil permet, d'optimiser l'orientation du patient, lors d'une prise en charge extrahospitalière (particulier ou SMUR), ou de choisir l'acheminement le plus rapide, quand l'antidote nécessaire n'est pas disponible dans le centre

hospitalier demandeur. Ce site ne concerne que les antidotes coûteux et donc rares (Legalon[®], Digifab[®] ...), les autres étant largement répandus.

Description du site : En pratique, toutes les connexions au site sont nominatives et sécurisées. Il y a trois niveaux d'utilisateurs. Le premier niveau ou gestionnaire local est représenté par le pharmacien du centre hospitalier qui met à jour sa dotation d'antidotes et doit préciser les quantités disponibles, les lots, les dates de péremption et les localisations exactes dans son établissement. Il ne peut intervenir que sur son propre stock. Le deuxième niveau est celui du médecin toxicologue en poste à la RTU qui lui permet d'accéder à une visualisation de tous les stocks de tous les antidotes de sa zone de compétence, sans pouvoir les modifier. Pour faciliter sa recherche, il peut procéder à l'aide de menus de localisation, ou bien s'aider de sa géo-localisation, après avoir renseigné le lieu de l'intoxication. Il aura alors des notions précises de stock mais aussi des distances. Le troisième niveau est celui du gestionnaire du site, ou administrateur, qui a un accès sécurisé à l'ensemble des informations du site et peut créer de nouveaux antidotes, de nouvelles localisations, de nouveaux utilisateurs (pharmacien gestionnaire, médecin toxicologue). L'évolutivité et la sécurité du site ont donc été prévues.

Discussion : Comme on peut le voir, ce site constitue un outil efficace d'aide à la régulation des appels pour intoxication nécessitant un antidote coûteux et donc rare. Son utilisation est simple et sécurisée ; elle permet d'orienter au mieux le patient ou d'acheminer, le plus rapidement possible, l'antidote au lieu d'hospitalisation. Sa limite réside dans la qualité du suivi des stocks et de leur saisie dans la base de données du site. Cet inconvénient peut être levé par la motivation des pharmaciens à voir leur stock tourner, en évitant ainsi la destruction pour date de péremption dépassée, ceci constituant une perte sèche. L'optimisation de l'orientation du patient et les économies réalisées sont autant d'atouts médicaux et économiques qui devraient garantir le développement d'un tel outil.

32. Élaboration d'un registre provincial des antidotes

P.-A. Dubé¹

Centre de toxicologie du Québec, Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada

Introduction : Les antidotes jouent parfois un rôle essentiel dans le traitement de certaines intoxications.⁽¹⁾ Bien qu'il ne remplace pas les autres étapes du traitement, l'usage approprié d'un antidote peut augmenter de façon significative l'élimination d'un agent toxique ou neutraliser ses effets. Dans certains cas, il diminue de façon significative l'utilisation de ressources médicales autrement nécessaires pour traiter l'intoxiqué, raccourcit la durée du traitement et, le plus important, sauve la vie d'un patient ou lui évite des séquelles permanentes.⁽²⁾ Toutefois, pour être efficace, l'antidote doit être disponible afin d'être administré en temps opportun.^(3,4) Au Québec, des études ont démontré que les établissements de santé n'ont pas tous la même quantité d'antidotes en inventaire, et que certains ne gardent tout simplement pas tous les antidotes recommandés.^(5,6) Une intervention possible mise de l'avant est le développement d'un registre électronique des antidotes.⁽⁷⁻⁹⁾

Méthode : Une étude descriptive a été réalisée auprès de 121 établissements de santé offrant des services d'urgence dans la province du Québec entre janvier et avril 2012. Les antidotes évalués étaient au nombre de 42. Le taux de réponse fût de 64 % (78/121). Afin d'élaborer le plus rapidement possible une première version d'un registre électronique des antidotes, les données de l'enquête ont été extraites et publiées sur le portail *Toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec* (<http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/registre-provincial-des-antidotes.aspx>).

Les antidotes qui possèdent des indications autres que la toxicologie (p. ex., émulsions lipidiques, octréotide, olanzapine), qui sont présents en quantité suffisante dans tous les établissements de santé (p. ex., naloxone), qui sont facilement accessibles, ou pour lesquels il n'était pas nécessaire de repérer leur stockage selon les pharmaciens ayant répondu à l'enquête provinciale, ont été retirés du registre afin d'en alléger le contenu. Les antidotes inclus dans le registre sont : anticorps spécifique de la digoxine, bleu de méthylène, bleu de Prusse, dantrolène, déféroxamine, dimercaprol, DMPS, EDTA dicalcique, éthanol injectable, flumazénil, fomépizole, glucagon, hydroxocobalamine, iodure de potassium, pénicillamine, physostigmine, pralidoxime, pyridoxine, thiosulfate de sodium, trousse contre le cyanure. Le stockage des antidotes suggérés par le Centre antipoison du Québec est présenté dans un tableau à titre indicatif, et une version téléchargeable est également offerte. Les données du registre seront réévaluées une à deux fois par année.

Conclusion : Le registre est un outil de gestion pour soutenir la pratique des pharmaciens hospitaliers et autres professionnels dans la prise en charge des intoxications dans le réseau de la santé. L'élaboration d'un registre électronique démontrant le manque d'antidotes dans plusieurs établissements de santé semble avoir stimulé les Départements de pharmacie clinique à réviser la liste des antidotes disponibles dans leurs installations. L'impact réel de cette intervention reste cependant à être évalué.

Références : (1) Blais R. Faut-il avoir tous les antidotes à portée de la main? Bulletin d'information toxicologique 1997-01-15;13(1) [En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/faut-il-avoir-tous-les-antidotes-%C3%A0-port%C3%A9e-de-la-main.aspx> (consulté le 2012-08-08). (2) Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in the critically ill poisoned patient. J Intensive Care Med 2006

Sep;21(5):255-77. (3) Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Jr., Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990 Jun;81(6):1744-52. (4) Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, Goldfrank L, Gorman SE, Groft S, Heard K, Miller K, Olson KR, O'Malley G, Seger D, Seifert SA, Sivilotti ML, Schaeffer T, Tomassoni AJ, Wise R, Bogdan GM, Alhelail M, Buchanan J, Hoppe J, Lavonas E, Mlynarchek S, Phua DH, Rhyee S, Varney S, Zosel A. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med* 2009 Sep;54(3):386-94. (5) Bailey B, Bussieres JF. Antidote availability in Quebec hospital pharmacies: impact of N-acetylcysteine and naloxone consumption. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(4):198-204. (6) Bailey B, Bussieres JF, Dumont M. Availability of antidotes in Quebec hospitals before and after dissemination of guidelines. *Am J Health Syst Pharm* 2003 Nov 15;60(22):2345-9. (7) Locatelli C, Petrolini V, Lonati D, Butera R, Bove A, Mela L, Manzo L. [Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes]. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42(3):298-309. (8) Mazzoleni MC, Locatelli C, Petrolini V, Butera R, Lonati D, Mela L, Manzo L. Web-based antidotes management: evaluation of an Italian experience. *AMIA Annu Symp Proc* 2006;1028. (9) Mirza M, Saini D, Dickens MA, Kazzi Z, Orthner HF. A regional database of antidote availability. *AMIA Annu Symp Proc* 2006;1034.

33. Risques liés aux huiles minérales lors de piqûres accidentelles avec des vaccins vétérinaires: Étude prospective au Centre Antipoison Toxicovigilance d'Angers

M. Belli¹, D. Boels¹, JF. Hamel², P. Harry¹

¹Centre Antipoison Toxicovigilance Angers, CHU, 49933 Angers cedex 09

²Centre de Recherche Clinique, CHU, 49933 Angers cedex 09

Introduction. L'injection accidentelle de vaccins vétérinaires (VV) est responsable de complications septiques et de gêne fonctionnelle persistante^{1,2}. Une étude préliminaire conduite en 2007, au Centre Antipoison d'Angers, avait permis d'émettre des recommandations. La présence d'huile minérale (HM), utilisée comme excipient, semblait un facteur de complications plus fréquentes. L'objectif de la présente étude prospective est de démontrer que la présence d'HM dans les VV augmente le risque de complications septiques et fonctionnelles.

Objectifs : Evaluer le risque de complications septiques, de séquelles fonctionnelles à un mois et d'interventions chirurgicales liées à la présence d'HM dans les VV.

Méthodes : Etude prospective des cas d'injection de VV, collectés par le Centre Antipoison d'Angers, entre 2007 et juin 2012. Les critères de jugement sélectionnés sont : complications septiques, gêne fonctionnelle à un mois, intervention chirurgicale. Les variables explicatives sont: âge, sexe, seringue souillée, injection sous pression, siège de la piqûre et présence d'huile minérale. L'étude statistique s'appuie sur une analyse multivariée des données.

Résultats : Entre 2007 et 2012, 171 cas d'injection de VV ont été recensés. Les circonstances étaient professionnelles, dans 89% des cas et survenaient lors de la vaccination de volailles, dans 61% des cas. Les VV contenaient des HM dans 66% des cas. Le siège de la piqûre était la main dans 82% des cas. Sur les 171 patients, 59 ont présenté des complications septiques (soit 35%), dont 46 cas d'abcès ou phlegmon, 7 cas de ténosynovite, 3 cas d'arthrite et 3 cas de lymphangite ; 36 ont nécessité une intervention chirurgicale. Au suivi à un mois, 40 patients présentaient une gêne fonctionnelle. La présence d'HM dans les VV majorait le risque de complications septiques (OR ajusté à 4,33 ; $p < 0,002$). Les HM entraînaient également significativement plus d'actes chirurgicaux et de gênes fonctionnelles persistantes.

Conclusion : Cette étude prospective montre une fréquence élevée des complications septiques, lors des injections de VV. La présence d'HM augmente significativement les complications septiques et majore les actes chirurgicaux et la persistance d'une gêne fonctionnelle. Malgré les recommandations adaptées et une antibiothérapie précoce, l'injection accidentelle avec ce type de vaccins peut nécessiter un acte chirurgical.

Bibliographie : ¹KN.Woodward. Adverse reactions in humans to veterinary medicinal products, *J.Vet.Therap*, 2005; 28:185-201 ; ²G.Couzens, D.Burke. Veterinary high pressure injection injuries with inoculation for larger animals, *Journal of hand surgery* 1995; 4:497-9

34. Bilan des intoxications aux digitaliques au CAP de Marseille : Gravité de l'accident thérapeutique chez le sujet âgé

J. Leenhardt, M. Glaizal, L. Tichadou, L. de Haro, M. Hayek-Lanthois
CAP-TV, AP-HM, 13009 Marseille

Introduction : Les hétérosides de la digitale sont connus pour leurs propriétés médicinales, comme pour leur toxicité sévère, depuis des siècles, mais restent un sujet d'actualité. Pour l'illustrer, les auteurs présentent l'expérience du Centre antipoison de Marseille de janvier 2009 à décembre 2011.

Résultats : Soixante et onze (71) cas d'intoxication par digitaliques ont été colligés au cours de la période étudiée. Les erreurs thérapeutiques étaient les plus fréquentes (n=28), bénignes dans la majorité des cas (25/28 avec un score de gravité \leq PSS 1). Ensuite venaient les accidents thérapeutiques (n=22), essentiellement chez la femme âgée (sexe ratio F/H 17/5, âge médian 85,5 ans), nettement plus sévères (PSS 3 ou 4 dans 10 cas/22, dont 3 décès). Les tentatives de suicide ne représentaient qu'1 cas/4 (n=17) et étaient de gravité modérée (70% en PSS 2, aucun décès). Enfin, les accidents de l'enfant étaient rares (4/71) et moins problématiques (tous PSS \leq 2). Les auteurs rapportent un exemple d'accident thérapeutique grave chez la personne âgée.

Observation : Mme Z., 85 ans, traitée par digoxine, a été prise en charge à l'hôpital local pour fracture du bassin. A J3 elle est devenue confuse, mais l'examen neurologique et le scanner cérébral étaient normaux. La patiente était déshydratée et son bilan rénal perturbé (créatininémie à 450 μ mol/L) ; la digoxinémie était élevée (\geq 5 ng/mL) ; la kaliémie était de 5,7 mM ; l'ECG révélait un bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré. La patiente a été réhydratée et a reçu 3 flacons de Digidot[®] et du Dilantin[®]. A J4 le CAP a été consulté car la digoxinémie restait élevée (19,2 ng/mL) : administration de 9 flacons de Digibind[®] et hémofiltration. Malgré ces traitements, l'état hémodynamique et respiratoire s'est dégradé et la patiente est décédée par défaillance multiviscérale, à J4.

Discussion : Comme souvent, dans ce contexte accidentel, chez un patient âgé, le diagnostic de surdosage en digoxine a été posé tardivement. On pourrait s'interroger sur l'intérêt d'intégrer une digoxinémie dans le bilan d'entrée de toute personne âgée sous traitement par digoxine, hospitalisée suite à une dégradation de l'état général.

Conclusion : Malgré l'ancienneté des digitaliques, l'existence d'un antidote et d'un dosage aisé, les intoxications graves par ces cardiotropes existent toujours, surtout chez le sujet âgé, dans un contexte thérapeutique. Il est important de sensibiliser les équipes médicales à cette problématique pour éviter tout retard de prise en charge, qui peut s'avérer rapidement fatal.

35. Méthémoglobinémie et zopiclone. Y a-t-il un signal ?

C. Pulce¹, N. Franchitto², D. Boels³, M. Glaizal⁴, C. Braganca⁵, F. Grossenbacher⁶, V. Gazin⁷.

¹ Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU, Lyon, 69424;

² Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU, Toulouse, 31059; ³ Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU, Angers, 49033; ⁴ Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU, Marseille, 13274; ⁵ Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Bordeaux, 33076; ⁶ Centre de Toxicovigilance, CHU, Reims, 51100 ; ⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Saint Denis;

Introduction : Les Centres antipoison (CAPTV) ont été interrogés par l'ANSM sur un possible lien entre un surdosage de zopiclone et une méthémoglobinémie. La littérature internationale retrouve deux publications (3 patients). La notification de cas dans le système d'information (Sicap) des CAPTV est une autre source de données.

Méthodes : Etude rétrospective des expositions à la zopiclone, documentées par un dosage de méthémoglobine, signalées aux CAPTV entre janvier 1999 et septembre 2012.

Résultats : Sept (7) cas déclarés associaient un dosage de méthémoglobine et l'ingestion de zopiclone. Après suppression d'un doublon et des cas avec un taux physiologique ou inconnu de méthémoglobine, quatre intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) ont été identifiées. Une co-intoxication était présente dans 2 cas. Durant la même période, 10 800 IMV incluant la zopiclone étaient répertoriées dans Sicap. Cas 1 : IMV par 1875 mg de zopiclone. Le patient (cachectique) présentait une cyanose sans hypoxémie, un score de Glasgow (SG) à 3. La méthémoglobine était à 19,8%, La concentration plasmatique de zopiclone de 18 mg/L. Le reste du screening toxicologique était négatif. Cas 2 : IMV par 375 à 2250 mg de zopiclone en milieu carcéral. Le patient était cyanosé. La méthémoglobine était à 32%, sans anémie ni hémolyse. La zopiclone n'a pas été dosée. Le patient n'a avoué aucune autre prise de toxiques (poppers...), mais l'interrogatoire ne semblait pas fiable et la prise d'une autre substance méthémoglobinisante n'est pas exclue. Cas 3 : IMV associant 112,5 mg de zopiclone à d'autres médicaments (hydroxyzine, doxylamine, alprazolam, venlafaxine) et des gaz d'échappement. Le patient avait un SG à 15, une cyanose des lèvres et des extrémités et une acidose métabolique (pH 7,28, lactates 3 mmol/L). La carboxyhémoglobine était à 1,5%, la méthémoglobine à 33,5%, la concentration sérique de zopiclone de 0,158 mg/L (concentration : 0,01 et 0,05 mg/L ; métoclopramide et dapsons absents en HPLC). L'enquête n'a pas mis en évidence de produits phytosanitaires. L'administration de bleu de méthylène (1mg/kg) a permis une amélioration en 12 heures. Cas 4 : IMV associant zopiclone (quantité indéterminée) à melphalan, vérapamil, paracétamol, dextropropoxyphène, potassium, acide folique, benzodiazépine, citalopram et un herbicide non identifié. La patiente a présenté, une méthémoglobinémie à 40%, une insuffisance rénale et une anémie.

Discussion : La littérature internationale rapporte 3 observations (patients de Hong-Kong) de méthémoglobémies (10,4, 19,4 et 23,8 %) suite à l'ingestion d'une quantité importante de zopiclone (750 à 2250 mg). Les cas signalés aux CAPTV sont extrêmement rares au regard des 10800 cas d'IMV impliquant la zopiclone. L'imputabilité est douteuse dans 2 cas et probable dans les deux autres. La zopiclone n'est pas connue pour être la source d'un mécanisme oxydatif direct, cependant l'hypothèse d'un mécanisme oxydatif indirect par un des métabolites est avancée par certains auteurs. Si dans les co-intoxications, d'autres toxiques doivent être recherchés, un dosage de méthémoglobine devrait être réalisé quand la dose supposée ingérée de zopiclone est très élevée.

36. Création d'une spécialité en toxicologie clinique en Allemagne, en Autriche et en Suisse par la *Gesellschaft für Klinische Toxikologie (GfKT)*

A. Schaper (1,2), M. Ebbecke (1,2), H. Desel (1,2), H. Hentschel (2) et A. Stürer (2)

(1) *GIZ-Nord (Centre Antipoison) Centre Hospitalier Universitaire de Göttingen, Allemagne*

(2) *Gesellschaft für Klinische Toxikologie (GfKT, Société de Toxicologie Clinique)*

Introduction : En Allemagne, il y a 9 centres antipoison qui sont localisés dans des institutions très hétérogènes et dont l'organisation est très différente d'un centre à l'autre. Certains centres sont associés à des unités de soins intensifs (donc, avec traitement des patients), d'autres sont exclusivement des centres de réponse téléphonique (sans traitement direct des patients). Par ailleurs, les médecins qui exercent dans ces centres ont des spécialités très variables: on y trouve des pédiatres, des pharmacologues, des chirurgiens, des gynécologues, etc. En Allemagne, il n'existe pas de spécialisation en toxicologie clinique. Pour valoriser le travail des médecins des centres antipoison, la GfKT a défini des conditions pour l'obtention d'un titre "Toxicologue Clinicien GfKT". Ce titre devrait devenir une spécialité comme c'est le cas pour les autres disciplines médicales.

Matériel et méthode : Description des conditions d'obtention du titre "Klinischer Toxikologe GfKT" et présentation des premières expériences.

Résultats : Après plusieurs années de discussion, c'est en novembre 2010 que l'assemblée générale de la GfKT a décidé de créer le titre "Klinischer Toxikologe GfKT". Les conditions définies pour l'obtention de ce titre sont les suivantes: 1- être titulaire d'un doctorat en médecine ; 2- être membre de la GfKT ; 3- avoir travaillé 2,5 années dans une institution de toxicologie clinique (par exemple dans un CAP), dont 6 mois en réanimation ou dans une unité de soins intensifs ; 4- avoir pris en charge 3000 consultations en toxicologie clinique, dont 200 intoxications graves (selon le Poisoning Severity Score, PSS) ; 5- avoir à son actif un minimum de 5 publications en toxicologie clinique ; 6- passer un examen oral ; 7- payer une redevance de 300 Euros. A la fin juillet 2012 le titre avait été décerné à 20 médecins.

Discussion et conclusions : La création du titre "Klinischer Toxikologe GfKT" (spécialiste en toxicologie clinique) est une étape importante dans l'histoire de la GfKT et permet de valoriser les activités des médecins qui travaillent dans les centres antipoison. Par ailleurs, ce titre pourrait avoir des répercussions financières. En effet, en Allemagne, les médecins des hôpitaux sont payés selon leur formation (médecin généraliste ou spécialiste dans une discipline comme par exemple chirurgie ou médecine interne) et selon leur expérience clinique.

Liste des résumés des posters

Thème I: Surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques

01. Exposition aux HAP lourds des huiles minérales moteur dans la maintenance préventive bus dans les ateliers RATP

C. Allanic¹, N. Mattei¹, C. Champmartin²

¹Service de santé au travail RATP Paris ; ²INRS Nancy 54000

Adresse e-mail : christophe.allanic@ratp.fr

Introduction : L'importance des volumes d'huiles minérales moteurs bus neuves utilisés (500 000 litres / an pour 4200 bus) et la fréquence des opérations de maintenance préventive, (vidange et graissage (VG) : 50/j sur les 21 ateliers de maintenance de matériel roulant bus (MRB) de l'entreprise RATP) ont justifié une évaluation de l'exposition des salariés aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) lourds et en particulier, au benzo(a)pyrène (BaP) des huiles minérales moteurs neuves et usagées, pendant ces opérations, dans un objectif d'optimisation de la prévention primaire collective et individuelle déjà appliquée dans les ateliers MRB de l'entreprise.

Méthodes : Pilotée par la cellule de toxicologie du Service de Santé au Travail, avec l'aide opérationnelle du Laboratoire essais et mesures (LEM) et l'assistance scientifique de l'Institut National de Recherche et Sécurité (INRS), l'étude a été effectuée au sein d'un atelier MRB, sur 4 séries d'opérations VG incluant des bus de motorisation et de modalités de service différentes (Paris intra-muros ou banlieue, période sèche et pluvieuse, mai à octobre), ainsi que des modes opératoires de maintenance différents. Le risque BaP (exposition et contamination interne) a été évalué par des mesures, d'ambiance et individuelles, des concentrations de BaP et de pyrène dans l'air de la zone de travail et dans celui inhalé par l'opérateur, pendant la durée d'une opération VG. Des dosages des métabolites urinaires du BaP (3-hydroxybenzo(a)pyrène : 3OH-BaP) et du pyrène (1-hydroxypyrene : 1-OH-P), avec 5 temps de recueil et le mesurage du BaP dans l'huile minérale moteur neuve et celle prélevée dans le segment moteur des bus à l'aide d'une pompe, en fin de cycle d'utilisation, ont également été réalisés.

Résultats et discussion : Les résultats métrologiques d'ambiance et individuels et biométéorologiques, très nettement inférieurs aux seuils recommandés par les organismes de prévention (CNAM et INRS) apportent des éléments rassurants, relatifs aux niveaux d'exposition et de contamination interne, pour les opérateurs ayant effectué des opérations VG. Pour les opérateurs inclus dans l'évaluation du risque, les concentrations urinaires du 3-OH-BaP ont été comparables en périodes de non exposition et d'exposition, attestant d'une absence de surexposition professionnelle aux HAP lourds, lors des opérations de maintenance préventive. L'enrichissement très net en BaP des huiles minérales usagées, avec un facteur maximal de multiplication des concentrations de 500 et la contamination surfacique des gants, visuellement et tactilement observée en fin d'opération de maintenance préventive, objectivent le risque potentiel de contamination cutanée en l'absence d'une observance stricte du port des gants adaptés.

02. Impact sanitaire et biomarqueurs au sein d'une population professionnellement exposée à la pollution atmosphérique

A. Rodriguez, A. Esteves, C. Diaz

Département de Toxicologie de l'Université Nationale de Colombie – Bogota

Adresse e-mail : airodriguezp@unal.edu.co

Méthodologie : Etude transversale menée auprès de 574 agents de police. L'étude a constaté la prévalence d'altérations respiratoires et biomarqueurs auprès de 477 agents de police de la route exposés à la pollution atmosphérique urbaine de Bogota (population E) et de 97 agents de police ayant des postes administratifs (population C). Variables d'étude: dosimétrie des particules atmosphériques (PM₁₀), recherche de symptômes respiratoires, évaluation clinique, spirométrie, quantification du 1-hydroxypyrene (1-OHP), 3-hydroxybenzo(a)pyrène (3-OH-BaP) urinaires et carboxyhémoglobine (COHb).

Résultats : La moyenne des concentrations de PM₁₀ était de 139,39 µg/m³ pour E et de 86,03 µg/m³ pour C. Des prévalences augmentées de la toux, l'expectoration et de rhino-sinusite ont été observées dans la population E. Des excès de risque de sibilances, dyspnée, rhinite et irritation oculaire étaient associées à l'exposition à la pollution atmosphérique. Une analyse multivariée a montré que cette exposition multipliait les risques de toux, expectoration, symptômes respiratoires pulmonaires, symptômes respiratoires ORL et de rhinite par 5,4 (2,2-13,2)³, 3,7 (1,7-8,4), 1,8 (1,0-3,0), 3,3 (2,2-4,0), et 1,7 (1,1-2,9) respectivement. Des antécédents d'exposition à la poussière, aux fumées et aux gaz multipliaient le risque de rhino-sinusite par 1,6 (1,1-2,4). Aucun effet de l'exposition n'a été détecté sur les paramètres spirométriques. La concentration urinaire de 1-OHP était augmentée chez les individus exposés à la pollution atmosphérique, les fumeurs et les consommateurs d'aliments rôtis. Il était 7,6 fois (4,1-14,3) plus probable que le 1-OHP soit détectable dans les urines des personnes exposées à la pollution ; la concentration de 3-OH-BaP était inférieure à la limite de détection (5,7pg/L) dans 65% des échantillons d'urines testés. Parmi les 35% restants, 97,2% des individus étaient exposés à la pollution atmosphérique. Il était 2,5 fois (1,7-3,6) plus probable de détecter le 3-OH-BaP chez les fumeurs et 15,6 fois (6,2-39,0) dans la population E. Dix-sept pour cent (17%) de la population totale avaient COHb entre 3,5% et 9,9%. Les 2% d'individus dont la COHb était supérieure à 10% appartenaient tous à la population E.

Conclusion : Les agents de police ayant été exposés aux émissions du parc automobile sont une population vulnérable aux effets toxiques attribués aux polluants atmosphériques. Des effets nocifs sur la santé pourraient être constatés à des niveaux de PM₁₀ inférieurs à la norme. La qualité du diesel en Colombie est pauvre, ce qui le rend source d'émissions de PM₁₀ qui servent de vecteur pour les HAP jusqu'aux voies respiratoires basses. La population exposée à de hautes concentrations de PM₁₀ présente des niveaux de 1-OHP et de 3-OH-BaP plus élevés.

Bibliographie : Ghio AJ, Smith CB, Madden MC. Diesel exhaust particles and airway inflammation. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Mar; 18(2):144-50 ; Han X and Naeher LP. A review of traffic related air pollution exposure assessment studies in the developing world. *Environ Int.* 2006, 31(1): 106-120 ; Gerhard Scherer. Biomonitoring

³ Le résultat se trouve dans l'intervalle de confiance [2,2;13,2] avec une certitude de 95%.

of inhaled complex mixtures: Ambient air, diesel exhaust and cigarette smoke. *Experimental and Toxicologic Pathology* 57 (2005) 75-110

03. Evaluation de l'exposition professionnelle aux HAPs par le dosage urinaire de 16 métabolites mono-hydroxylés

N. Lepage^{1,2}, C. Nisse^{1,2,3}, A. Leroyer^{2,3}, M. Howsam⁴, P. Simon⁵, A. Maître⁶, J.P. Bonte⁴, F. Broly^{2,7}, M. Lhermitte⁷

¹Service de pathologies professionnelles et environnement, CHRU de Lille, 59800 Lille ; ²EA 4483, Université Lille Nord de France, 59045 Lille ; ³Département universitaire de médecine du travail, université de Lille 2, 59045 Lille ; ⁴Centre Universitaire de Mesures et d'Analyses, université de Lille 2, 59045 Lille ; ⁵Institut National de Recherche et de Sécurité, 54500 Vandoeuvre les Nancy ; ⁶Laboratoire de toxicologie professionnelle et environnementale, CHU de Grenoble, 38000 Grenoble ; ⁷Laboratoire de toxicologie et génopathies, CHRU de Lille, 59800 Lille

Adresse e-mail : lepagenadege@wanadoo.fr

Introduction : Compte tenu de la toxicité et de la présence des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans de nombreux secteurs d'activité, le développement d'outils permettant une évaluation objective de l'exposition des salariés est essentiel.

Objectifs : Cette étude analyse le profil d'exposition à différents HAP dans plusieurs secteurs d'activité, par le dosage urinaire de 16 HAPs mono-hydroxylés et par la mesure de la concentration atmosphérique de 17 HAPs.

Population et Méthode : Cent vingt-cinq salariés masculins (âge médian: 41 ans [21-57]) ont été inclus [cokerie (n=45), industrie métallurgique (n=20), verrerie (n=15), secteur des espaces verts utilisant des moteurs 2 temps (n=15), usinage des métaux (huiles minérales entières ; n=30)], avec réalisation de prélèvements atmosphériques individuels, pendant le poste de travail (7 HAP gazeux, 12 HAP particuliers) et prélèvements urinaires de fin de poste (FP) et de 16 heures après la fin du poste (FP16) (1-hydroxypyrrène (OHpyr), 3-, et 7-hydroxybenzo(a)pyrrènes (OHBaP), 1- et 2-naphtols (OHNaph), 2-hydroxyfluorène (OHFluo), 1-, 2-, 3-, 4- et 9-hydroxyphénanthrènes (OHPhen), 3-fluoranthène (OHFlua), 3- et 6-hydroxychrysènes (OHChry), 1-, et 2-benz(a)anthracènes (OHBaA). Les métabolites ont été analysés en HPLC-MS-MS ou en HPLC fluorimétrie. Les limites de détection sont comprises entre 0,06 ng/L (3OHBaP) et 300 ng/L (OHNaph). Les comparaisons statistiques ont fait appel aux tests d'ANOVA ou de Kruskal-Wallis lorsque la répartition des variables ne suivait pas la loi normale ou pour les petits effectifs. L'étude des paramètres liés aux variations des niveaux de métabolites urinaires a été réalisée à partir du logarithme de ces métabolites, par des régressions linéaires (procédures Proc GLM de SAS).

Résultats : En FP, la fréquence de détection est excellente, pour la plupart des métabolites urinaires : elle est de 100% pour le 1OHPyr, les OHNaph, les OHPhen, le 3OHFlua ; elle est de 71% pour le 3OHBaP et de 90% pour le 2OHFluo. Par contre, elle est médiocre, voire nulle, pour les autres métabolites. Les profils de répartition des HAP atmosphériques et des métabolites urinaires sont variables selon les secteurs d'activité. Après analyse multivariée, nous avons montré le rôle de facteurs extra-professionnels sur les niveaux d'excrétion, notamment du tabagisme, avec une influence majeure notamment sur les naphtols (x17,01 [8,66-33,42]), ainsi que de la consommation d'aliments grillés (x3,13 [1,07-9,16] pour les OHNaph) et de l'exposition aux gaz d'échappement (x8,79 [5,53-13,98] pour le 2OHFluo).

Conclusion : Ce projet concourt à améliorer les connaissances des niveaux d'exposition aux HAP dans différents secteurs d'activité par l'utilisation d'autres biomarqueurs que le 1-OHPyrène.

Projet financé par l'AFSSET et la Région Nord-Pas-de-Calais

04. Evaluation des expositions à l'oxaliplatine des personnels participant aux soins post-opératoires des malades traités par chimio-hyperthermie intrapéritonéale

A. Villa(1), J. Poupon(2), H. Sageot(3), D. Payen(2), F. Blot(4), N. Joly(4), J. Langrand(1), R. Garnier(1)

(1) Hôpital Fernand Widal, Paris, France ; (2) Hôpital Lariboisière, Paris, France ; (3) Caisse régionale assurance maladie Ile de France, Paris, France ; (4) Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Adresse e-mail : antoine.villa@lrb.aphp.fr

Introduction : Les chimio-hyperthermies intra péritonéales (CHIP) engendrent des risques d'exposition à des agents cytotoxiques des personnels à la phase post-opératoire.

Matériel et méthode : Cette étude a évalué l'exposition externe et la contamination des personnels chargés des soins post-opératoires de malades ayant reçu une CHIP impliquant l'oxaliplatine. L'évaluation de l'exposition a été réalisée par la mesure des concentrations surfaciques et urinaires du platine. La limite de détection (LD) (définie comme 3 fois l'écart type d'un blanc) était de 0,03 ng/filtre soit 0,2 à 0,5 ng/m³ (selon le débit de la pompe) pour les prélèvements atmosphériques, de 0,25 ng/lingettes ou 0,27 pg/cm² pour les surfaces planes calibrées (30 cm x 30 cm), de 0,7 ng/gant pour l'analyse des gants et de 5 ng/L pour l'urine. La limite de

quantification est égale à 3,3 fois la limite de détection. La limite de quantification (LQ) était de 0,1 ng/filtre soit 1,65 ng/m³, de 0,83 ng/lingette, de 2,3 ng/gant et de 16 ng/L pour l'urine. Vingt quatre salariés ont bénéficié d'un prélèvement urinaire. Pour tenir compte de la variabilité des soins post-opératoires, des mesurages ont été effectués dans deux établissements hospitaliers différents et dans chacun d'entre eux, avec trois équipes médicales (au moins partiellement) différentes.

Résultats : Les risques de contamination pendant la phase post-opératoire sont plutôt liés à celui de contamination directe et indirecte des mains. Les contaminations de surface des matériels et des gants sont faibles ou modérées, ce qui indique une gestion correcte des excréta des malades. La platinurie des personnes exposées à la phase post-opératoire était généralement inférieure à la limite de détection du métal dans les urines (5 ng/L) ; elle était comprise entre la limite de détection et la limite de quantification (16 ng/L) chez 3 personnes, mais toujours dans les limites de ce qui est observable dans la population générale, sans source d'exposition spécifique.

Discussion : Ces résultats permettent d'éliminer une contamination systémique forte ou modérée des personnels exposés. La sensibilité limitée de la méthode de dosage du platine dans les urines utilisée dans cette étude ne permet pas d'éliminer formellement des contaminations systémiques faibles, mais il n'y a aucun argument en leur faveur. Les résultats obtenus indiquent que le risque de contamination systémique des personnels de santé à la phase post-opératoire est faible. Le port systématique de gants pour les soins aux personnes traitées par des médicaments anticancéreux et pour la gestion de leurs excréta, est nécessaire. Pour les kinésithérapeutes qui ont des contacts directs prolongés et répétés avec les malades, le port de vêtements couvrant complètement la peau des membres supérieurs est recommandable. Chez tous les soignants, le lavage des mains à l'eau et au savon en fin de soins ou de transports d'excreta est une évidence. En raison de la sensibilité encore insuffisante de la méthode de dosage du platine dans les urines, la surveillance systématique de l'exposition par la mesure de la platinurie ne peut être proposée. En revanche, cet examen devrait être employé pour documenter tout incident possiblement contaminant.

Cette étude a été financée par l'ANSES.

Thème II : Surveillance biologique des expositions à des agents chimiques en population générale

05. Il faut revoir les valeurs normales de la plombémie mais aussi la technique usuelle de dosage !

E. Saussereau¹, A. Cesbron¹, L. Mahieu¹, I. Couland¹, L. Mussche¹, M. Guerbet², J.P. Goullé^{1,2}

¹Groupe Hospitalier du Havre, 76600 Le Havre ; ²UFR de Médecine et de Pharmacie, 76000 Rouen

Adresse e-mail : jean-pierre.goulle@ch-havre.fr

Objectifs : En raison de la diminution régulière de la plombémie au cours des 20 dernières années, il nous a semblé utile de procéder à une nouvelle évaluation des concentrations normales pour cet élément (1).

Matériels et méthodes : Cent sept personnels hospitaliers volontaires des deux sexes, indemnes de toute affection, sans exposition professionnelle aux métaux, non traités par du lithium ou du strontium, ne prenant pas d'oligo-élément, ni de complément vitaminique, non porteurs de prothèse métallique ont été inclus. La consommation de tabac et le port d'amalgames dentaires ont été renseignés. Le sang a été prélevé dans des tubes sous vide en PET de 6 ml pour éléments traces, contenant 10 mg d'EDTA diK (vacutainer réf. 368381, BD diagnostics). L'ICP-MS ou torche à plasma était un spectromètre X7CCT Thermo Elemental (Thermo Optek). Les dosages ont été réalisés dans le sang total (0,3 mL), selon une procédure déjà décrite (2). La qualité des résultats obtenus a été régulièrement vérifiée, par des contrôles internes, par la participation au programme canadien de comparaisons interlaboratoires par ICP-MS et par l'emploi de plasma et sang de contrôle (Seronorm). Les dosages de plomb dans l'air ambiant havrais ont également été réalisés par Air normand depuis 2005.

Résultats : Le coefficient de régression dans la gamme de linéarité (de 0 à 360 µg/L) est supérieur à 0,999. Dans le sang, la limite de quantification est de 0,07 µg/L. La plombémie médiane s'établit à 12,5 µg/L et les concentrations mesurées sont comprises entre 5,4 et 39,3 µg/L pour 95 % de la population considérée. Ils mettent en évidence une diminution très importante de la plombémie médiane depuis 2003 (2). Celle-ci est divisée par deux, alors que les dosages ont été réalisés dans les mêmes conditions (12,5 µg/L versus 26,3 µg/L – p < 0,0001). Ainsi, au cours des 20 dernières années, la plombémie médiane a été divisée par quatre (1). Ceci s'explique par la diminution globale de l'exposition, en particulier au niveau de l'air ambiant, qui connaît une baisse importante et régulière de sa concentration médiane (14 ng/m³ en 2005, contre 5,2 ng/m³ début 2012). La plombémie chez la femme est plus faible que chez l'homme (p < 0,0001). Dans cette série, les fumeurs ont une plombémie supérieure à celle des non fumeurs (p < 0,05). Parmi les 107 sujets, 33 présentent une plombémie inférieure à la limite de quantification par la technique usuelle d'absorption atomique (10 µg/L). Compte tenu de ces résultats, il est désormais indispensable de doser le plomb sanguin par torche à plasma, méthode de choix reconnue depuis plusieurs années (3).

Conclusion : Les concentrations normales de la plombémie sont revues à la baisse. Aujourd'hui, les dosages de plomb en routine doivent impérativement être réalisés par ICP-MS, comme cela a été recommandé par la Société française de Toxicologie Analytique, dès 2006.

Références : 1. Testud F. Pathologie toxique professionnelle & environnementale. Editions Eska 2005. 2. Goullé J.P. et coll. Dosage multiélémentaire des métaux et métalloïdes dans les milieux biologiques par ICP-MS : valeurs usuelles chez 100 témoins. Ann Toxicol Anal. 2004; 16: 261-268. 3. Labat L. et coll. Variabilité de la mesure de la plombémie pour de faibles concentrations proches du seuil de 100 µg/L : étude multicentrique. Ann Toxicol Anal. 2006; 18: 297-304.

06. Evaluation de l'exposition aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques en population générale du Nord – Pas-de-Calais par le dosage urinaire de leurs métabolites hydroxylés

C. Nisse^{1,4,5}, A. Leroyer^{1,4,5}, M. Howsam^{1,2}, C. Pinson^{1,2}, M. Shbair^{1,2}, J.P. Bonte^{1,2}, M. Lhermitte^{1,3,6}

1. Univ Lille Nord de France, F-59000 Lille ; 2. Centre Universitaire de Mesures et d'Analyses, UDSL, F-59000 Lille ; 3. Département Toxicologie-Santé Publique-Environnement, UDSL, F-59000 Lille ; 4. Département Universitaire de Médecine et Santé au Travail, UDSL, F-59000 Lille ; 5. Pôle de Santé Publique, CHU Lille, F-59000 Lille ; 6. Laboratoire de Toxicologie et Génopathies, CHU Lille, F-59000 Lille

Adresse e-mail : catherine.nisse@univ-lille2.fr

Introduction : Les données de biosurveillance de la population du Nord – Pas-de-Calais sont encore rares. Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) constituent une classe de molécules émises par les transports, les combustions d'origine domestique et le secteur industriel. Elles sont considérées comme des polluants

prioritaires notamment en raison de leur potentiel cancérigène. Peu de données sur l'imprégnation aux HAPs de populations non professionnelles sont disponibles en France.

Population et méthodes : Ce travail a consisté à mettre au point l'analyse simultanée par LC-MS-MS de plusieurs métabolites de HAPs, afin de quantifier les concentrations urinaires de 2-OH-naphthalène, 1-OH-naphthalène, 2-OH-fluorène, 2- & 3-OH-phénanthrène, 1-, 9- & 4-OH-phénanthrène, 3-OH-fluoranthène, 1-OH-pyrène, 3- & 6-OH-chrysène, 2-OH-benzo[*a*]anthracène, 3- & 7-OH-benzo[*a*]pyrène. Les limites de détection vont de 0,0002 µg/L à 0,0025 µg/L et les limites de quantification de 0,0006 µg/L à 0,008 µg/L. Les dosages ont été réalisés sur un échantillon de 300 volontaires de population générale du Nord-Pas-de-Calais, âgés de 20 à 59 ans, sélectionnés dans le cadre d'une enquête transversale lors des bilans dans les Centres d'examens de santé en respectant des quotas de répartition selon le sexe, l'âge, la catégorie socio-professionnelle et le tabagisme.

Résultats : Les différents métabolites ont été détectés chez 50 à 100 % des participants, à l'exception des 1-OH-benzo[*a*]anthracène, 3- & 7-OH-benzo[*a*]pyrène, 3- & 6-OH-chrysène (< 2 %). Les facteurs influençant les niveaux d'imprégnation ont été étudiés en analyses uni- puis multivariées. Le tabagisme, en particulier la consommation récente, influence l'ensemble des métabolites. Des différences sont présentes en fonction du sexe. Le lieu de vie (proximité d'usines émettrices), les habitudes alimentaires et modes de cuisson ou de chauffage n'influencent pas de façon cohérente les différents métabolites.

Conclusions : Ce travail a permis la mise au point d'une méthode de mesure simultanée de plusieurs métabolites de HAPs. Les résultats observés sont une approche des niveaux de référence sur l'imprégnation de la population générale adulte du Nord-Pas-de-Calais et sur les facteurs prioritaires à prendre en considération lors de l'interprétation de résultats de biométrie.

Remerciements aux Centres d'examens de Santé du Nord Pas de Calais Financement = FEDER, Région Nord Pas de Calais.

07. Prise en charge médicale des personnes exposées au perchloréthylène, en Ile-de-France, du fait d'une contamination environnementale par des établissements de nettoyage à sec

R. Garnier¹, M. Bodin-Saffray², A. Nicolas³, A. Brasseur⁴, B. Vallée¹, C. Legout⁵

1- Centre antipoison de Paris, 2- ARS Ile-de-France, DT-75, 3- Toxilabo, Nantes, 4- ARS Ile-de-France, CRVAGS, 5- Cire Ile-de-France/Champagne-Ardennes

Adresse e-mail : robert.garnier@lrb.aphp.fr

Introduction : En France, le perchloréthylène (PCE) est le solvant employé pour le nettoyage à sec dans la plupart de pressings en activité. C'est un solvant très volatil aux températures ambiantes habituelles et cette propriété explique qu'il soit fréquemment à l'origine de contaminations atmosphériques des locaux de travail et aussi, du proche environnement. Le nombre de pressings en activité, en France est d'environ 4500 et environ 500 d'entre eux sont installés à Paris, au rez-de-chaussée d'immeubles d'habitation. En conséquence, les plaintes d'occupants de logements situés au voisinage de pressings sont fréquentes. En 2010, le Haut conseil de santé publique (HCSP) a proposé une valeur repère de la qualité de l'air égale à 250 µg/m³ pour la concentration du PCE dans l'air des habitations et des locaux recevant du public, avec une valeur d'action rapide de 1250 µg/m³; il a recommandé une prise en charge médicale des personnes occupant des appartements dans lesquels la concentration était au moins égale à 1250 µg/m³, en précisant que cette prise en charge devrait comprendre la recherche d'effets sanitaires et le dosage de biomarqueurs. En application de cette recommandation, l'ARS Ile-de-France a proposé, à partir de février 2012, une prise en charge médicale à la Consultation de pathologie professionnelle et de l'environnement du centre antipoison de Paris, à tous les occupants de logements dans lesquels une concentration atmosphérique d'au moins 1250 µg/m³ de PCE avait été mesurée; si elles le souhaitaient les personnes occupant des logements où des concentrations inférieures à 1250 µg/m³, mais au moins égales à 250 µg/m³ et celles occupant des logements situés dans des immeubles où le seuil de 1250 µg/m³ avait été atteint, ailleurs que dans leur appartement, pouvaient également consulter. Nous rapportons les résultats des examens médicaux effectués entre février et août 2012.

Méthodes : Tous les occupants de logements concernés ont reçu un courrier de l'ARS les invitant à prendre rendez-vous à la consultation. Ceux qui l'ont fait ont bénéficié : 1) d'un entretien les informant sur les dangers et les risques de l'exposition au PCE, documentant la rythmicité et la durée de l'exposition et recherchant d'autres causes éventuelles de pathologies neurologiques ou rénales ; 2) d'un examen clinique ; 3) de la recherche d'une protéinurie tubulaire ou glomérulaire; 4) d'un dosage du PCE dans le sang.

Résultats : De février à août 2012, 30 personnes, occupant 16 logements, situés à proximité de 8 pressings différents ont été examinées à la consultation du centre antipoison. La concentration maximale de PCE mesurée dans les logements ou les parties communes des immeubles impliqués était comprise entre 1600 et 220 000 µg/m³. Les patients étaient âgés de 5 à 77 ans (médiane 41,5 ans) et 17 étaient de sexe féminin. L'examen neurologique clinique était normal dans tous les cas. Il n'a été observé de protéinurie tubulaire ou glomérulaire dans aucun d'entre eux. Un dosage sanguin du solvant n'a été effectué que dans 24 cas (parce que dans les 6 autres, l'exposition était interrompue depuis plusieurs semaines). Au début de l'étude, la limite de quantification

de la méthode de dosage était de 5 µg/L; à partir de du 4 juin 2012, elle a été de 0,1 µg/L ; *in fine*, la concentration sanguine de PCE n'a pu être quantifiée (< 5 µg/L) chez 7 personnes prélevées avant le mois de juin ; elle était mesurable chez 17 personnes, chez lesquelles elle était comprise entre 0,18 et 26,5 µg/L (médiane : 10,5 µg/L).

Conclusions : La consultation a permis de rassurer les personnes exposées sur les effets du PCE sur leur santé. Elle a montré des concentrations sanguines de PCE toujours supérieures à 0,14 µg/L (95^{ème} percentile de la distribution dans la population générale), confirmant l'exposition récente au PCE de ces personnes habitant au-dessus d'un pressing, y compris quand l'activité de nettoyage à sec avait été interrompue, l'établissement se contentant de stocker et distribuer les textiles nettoyés ailleurs.

08. Evaluation de l'exposition au plomb à proximité de sites industriels contaminés au Maroc

M. Idrissi^{1,2}, S. Shaimi³, E.K. Bendriss³, A. Soulaymani², R. Soulaymani-Bencheikh^{1,4}

1 Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc Rabat 10100 ; 2 Laboratoire de Génétique & Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl-Kénitra ; 3 Faculté des Sciences Abdelmalek Saadi de Tétouan ; 4 Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

Adresse e-mail : medmountrav@yahoo.fr

Introduction : Les effets toxiques du plomb (Pb) sont bien connus chez les travailleurs en milieu exposé. En population générale habitant à proximité de sites industriels pollués, peu d'études renseignent sur le degré de contamination. Afin de pallier ce manque, nous avons conduit une étude exposé/non exposé dans les villes de Casablanca (Ain Sebaa / Sidi Bernoussi) et Rabat. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des sources d'exposition au plomb chez une population riveraine de sites industriels pollués à Casablanca.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale exposé /non exposé dans les régions de Casablanca et de Rabat, conduite auprès d'enfants et d'adultes, y compris des femmes enceintes, non exposés professionnellement. Cette étude est basée sur le renseignement d'un questionnaire et la collecte de prélèvements sanguins après un consentement éclairé. Le nombre de sujets recrutés est de 299, choisis selon un plan de sondage stratifié à deux degrés, avec au premier degré le choix au hasard des structures sanitaires pour le recrutement des volontaires, puis, une stratification au deuxième degré faite sur l'âge et le sexe.

Résultats : Les analyses montrent une plombémie moyenne de 50,27 µg/L (± 52,01) à Casablanca, contre 35,89 µg/L (±32,22) à Rabat.

Discussion et conclusion : nos résultats concordent avec l'estimation des plombémies chez la même population exposée, calculées par modélisation selon différents scénarios d'exposition d'après l'étude (1) réalisée en 2010 par le département de l'environnement. Les rejets de plomb près d'un site industriel constituent un risque pour la santé des populations avoisinantes aux sources de pollution, ce qui pourrait conduire à des plombémies critiques chez l'enfant exposé.

Référence : 1. Evaluation des impacts environnementaux et sanitaires liés à l'utilisation du mercure, plomb et cadmium. Ministère de l'Energie des Mines de l'Eau et de l'Environnement. Département de l'environnement. http://www.minenv.gov.ma/pollution_merc.html

09. Surveillance du saturnisme infantile en Ile-de-France, 2006-2011

D. Chataigner¹, N. Carré², I. Blanc-Brisset¹, H. Isnard², R. Garnier¹ pour le SSSIILF

1 - Centre Antipoison de Paris ; 2 - Cire Ile-de-France-Champagne-Ardennes

Adresse e-mail : dominique.chataigner@lrp.aphp.fr

Introduction : Le saturnisme infantile a été redécouvert en France, au milieu des années 1980, dans la région parisienne. Sur la base des premiers travaux réalisés, le Système de surveillance du saturnisme infantile en Ile-de-France (SSSIILF) a été mis en place, en mai 1992. La Direction générale de la santé a étendu ce système de surveillance des plombémies des enfants à l'ensemble du territoire national en 1995. Des études antérieures ont montré que, depuis 1995, l'Ile-de-France est la principale région impliquée dans le dépistage du saturnisme infantile. Cette activité de dépistage a progressivement augmenté jusqu'en 2004, année pendant laquelle un peu plus de 6800 enfants franciliens ont été prélevés pour un primo-dépistage. De 2004 à 2007, l'activité de dépistage du saturnisme infantile a progressivement diminué et en 2007, le nombre d'enfants concernés n'était plus que de 7458 sur l'ensemble du territoire national (dont 72 % en Ile-de-France). Nous présentons une analyse de l'évolution des données collectées par le SSSIILF de 2006 à 2011.

Population et méthodes : Les données présentées concernent les enfants (0 - < 18 ans), domiciliés en Ile-de-France et ayant fourni au moins un prélèvement de sang pour une mesure de la plombémie, dans le cadre du dépistage d'une intoxication par le plomb ou de son suivi, entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2011. En Ile-de-France, les laboratoires d'analyse collaborant au SSSIILF, participent à des contrôles de qualité externes. La limite de quantification de la plombémie était ≤ 15 µg/L pour tous les laboratoires pendant la période 2006-2011 ; la variabilité de la mesure était de ± 10 µg/L pour les plombémies inférieures à 150 µg/L.

Résultats : Pendant la période 2006-2011, le SSSIILF a recueilli les résultats des mesurages de la plombémie sur un total de 41 671 prélèvements. Le nombre de dosages effectués chaque année a régulièrement diminué, passant de 8 916 en 2006 à 4 511 en 2011. Pendant les 6 années analysées, les prélèvements effectués à Paris et en Seine-Saint-Denis ont représenté 75 à 81 % de l'activité du SSSIILF. Les prescripteurs de plombémie ont principalement été les services de PMI, suivis des médecins de ville et des hôpitaux. Les plombémies mesurées dans le cadre d'un primo-dépistage représentaient, selon l'année d'étude, entre 59 et 65 % du nombre total de plombémies. Pendant les 6 ans de surveillance, 992 nouveaux cas de saturnisme infantile ont été identifiés. Le nombre de nouveaux cas dépistés chaque année a diminué de près de 60 % entre 2006 et 2011. C'est une décroissance plus rapide que celle de l'activité de dépistage.

Discussion et conclusions : La décroissance de l'activité du SSSIILF s'est poursuivie entre 2006 et 2011. Il est vraisemblable que la diminution de l'activité de dépistage du saturnisme infantile soit en partie secondaire aux résultats rassurants de l'enquête de prévalence conduite en 2008-2009 et au faible rendement actuel du dépistage. Les progrès analytiques récents et la diminution de la plombémie moyenne des enfants de 1 à 6 ans (actuellement voisine de 15µg/L) pourraient autoriser à abaisser le seuil d'intervention de 100 à 50 µg/L. Cela aurait pour effet d'augmenter mécaniquement le rendement du dépistage et en conséquence d'améliorer la motivation des équipes médicales qui dépisteraient plus et mieux, y compris les cas avec une plombémie au moins égale à 100 µg/L.

Thème III : L'analyse toxicologique pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance des intoxications

10. Cas clinique et suivi des concentrations plasmatiques d'une intoxication mortelle à l'amisulpride après 6 jours de réanimation

G. Deslandes¹, L. Gabillet², R. Bouquié^{1,3}, M. Bretaudeau-Deguigne⁴, H. Grison-Hernando¹, C. Monteil-Ganière¹, E. Dailly^{1,3}, D. Villers², P. Jolliet^{1,3}

¹Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU de Nantes, 44096 Nantes ; ²Service de réanimation médicale polyvalente, CHU de Nantes, 44096 Nantes ; ³EA 4275 : Biostatistique, Recherche Clinique et Mesures Subjectives en Santé, Faculté de Médecine Pharmacie, Université de Nantes, 44096 Nantes ; ⁴Centre antipoison toxicovigilance. CHU Angers

Cas clinique : Patiente de 72 ans, traitée par Solian[®] (amisulpride) : 400mg x2/jour, Lepticur[®] (tropatépine) : 10mg x 2/jour, Sulfarlem[®] (anétholtrithione) : 25mg x 2/jour, pour une psychose chronique. Elle ingère une quantité inconnue d'amisulpride et tropatépine. A sa prise en charge par le SAMU, la patiente est comateuse, en hypotension artérielle à 65/38mmHg, avec fréquence cardiaque (FC) à 88/min et une hypoxie (saturation à 50%). Elle présente deux arrêts cardiaques successifs sur asystolie, ressuscités après ventilation mécanique et adrénaline. Son ECG montre ensuite un rythme sinusal à 70/min avec troubles conductifs étagés (BAV 1, bloc de branche gauche complet, allongement du QT). A son admission en réanimation, on constate : une hypothermie à 32,7°C, un coma hypertonique avec score de Glasgow à 3, une pression artérielle à 81/51 mmHg, avec les anomalies ECG mentionnées ci-dessus. L'évolution clinique est rapidement compliquée par un état de choc avec anurie. Le mécanisme du choc est mixte : vasoplégie et bas débit cardiaque, secondaire aux troubles conductifs (BAV 2 intermittent et asynchronisme de contraction, lié au trouble conducteur intra-ventriculaire). Noradrénaline et isoprénaline permettent une relative stabilisation hémodynamique, avec amélioration rythmologique. Parallèlement à cette prise en charge hémodynamique, une sédation par propofol et fentanyl est débutée. L'état neurologique pré-sédation constate un coma hypertonique, avec pupilles intermédiaires aréactives. A ce stade, l'état neurologique peut être expliqué par l'amisulpride et/ou l'encéphalopathie post-anoxique. La patiente restant anurique, une hémofiltration continue est débutée. A son entrée en réanimation, la concentration d'amisulpride mesurée est de 72 mg/L (concentration thérapeutique : 0,1 à 0,32 mg/L), le pic est atteint après 24 heures : 126 mg/L, puis les concentrations décroissent en 2 phases : 126 à 17,5mg/L en 41 h (demi-vie de 21 h), puis de 17,5 à 1,3 en 60,5 h (demi-vie : 30 h). L'évolution hémodynamique est favorable à partir de J2 avec stabilité rythmique et sevrage en amines. L'anurie persiste et nécessite la poursuite de l'hémofiltration continue. A J6, en dépit d'une absence d'imprégnation sédative persistante (retour des concentrations d'amisulpride à des valeurs sub-thérapeutiques et arrêt des anesthésiques généraux depuis 96 heures), la patiente reste dans un coma profond. Ce coma conforté par les tracés EEG est rapporté à une encéphalopathie post-anoxique. La gravité constatée de l'encéphalopathie, assortie d'un potentiel d'amélioration nul, fait décider une limitation des thérapeutiques actives de réanimation, suite à laquelle la patiente décède.

Discussion : Les concentrations mesurées chez cette patiente expliquent les troubles neurologiques et cardiovasculaires initiaux (arrêts cardiaques initiaux, troubles de conduction étagés et vasoplégie). Le suivi de l'élimination plasmatique de l'amisulpride et les enregistrements EEG successifs ont permis d'évaluer les parts

respectives de la toxicité neurologique fonctionnelle du médicament et de l'encéphalopathie post-anoxique. L'augmentation de la demi-vie d'élimination par rapport à celle du sujet sain (12 à 17 heures) s'explique par l'insuffisance rénale anurique, secondaire aux troubles cardio-vasculaires. L'arrêt de l'hémodialyse continue coïncide avec l'augmentation de la demi-vie de l'amisulpride.

11. Fumarate d'oxétorone : Bilan 2002-2012 du Centre Antipoison-Toxicovigilance d'Angers

M. Bretaudeau-Deguigne¹, V. Truchot¹, C. Bruneau¹, D. Boels¹, P. Harry¹

¹Centre Antipoison et Toxicovigilance (CAPTV), CHU Angers, 49933 Angers

Introduction. Le fumarate d'oxétorone est un antimigraineux de fond (Nocertone[®]). C'est un dérivé tétracyclique des oxépines qui a une activité anti-sérotinergique, alpha-adrénergique et anti-histaminique (1). La toxicité cardiaque et neurologique sévère observée lors de surdosages aigus chez l'homme évoque un effet stabilisant de membrane (1), (2).

Méthode. Etude rétrospective des cas d'exposition à l'oxétorone, enregistrés dans les systèmes d'information du CAPTV d'Angers entre le 1^{er} janvier 2002 et le 1^{er} janvier 2012. La gravité des intoxications a été évaluée selon le Poisoning Severity Score (PSS) (3).

Résultats. Trente sept (37) patients ont été inclus parmi les 39 exposés : 16 expositions accidentelles, 21 volontaires. Pour les intoxications accidentelles (9 adultes et 7 enfants), les doses supposées ingérées (DSI) étaient comprises entre 30 et 240 mg ; 11 patients sont restés asymptomatiques ; les symptômes observés chez les autres étaient : céphalées (n=2), hypotension mineure (n=1), nausées (n=1), agitation (n=1), diarrhées (n=1), tremblements (n=1), somnolence (n=2). Une patiente de 16 ans a présenté une somnolence, un malaise et des myoclonies après avoir pris 1 comprimé (cp), dans un contexte d'erreur thérapeutique. Pour les intoxications volontaires (17 adultes et 4 enfants), l'âge moyen était de 26,5 ans (13-66) avec un sex ratio (H/F) de 0,23. Les DSI étaient comprises entre 60 et 3600 mg.

PSS global	Symptômes (intoxications volontaires)	n=	Mono-expo (n=)	DSI moy (mg)
0	Aucun	3	1	330 (+/-381,8)
1	Coma GS=12-14, tachycardie <140, somnolence/obnubilation, myosis, hypotonie.	10	3	648 (+/-474,8)
2	Coma GS=8-11, myosis, dysarthrie, hallucinations, hypertonie, vomissements, bloc de conduction intraventriculaire (BIV), hypotension <80 mmHg	6	3	1404 (+/-704,3)
3	Coma GS=3-7, convulsions, arrêt cardiaque, choc cardio-vasculaire, bradycardie extrême, tachycardie ventriculaire, bloc branche droit complet (BBD).	2	0	1980 (+/-2291)

Une femme de 17 ans a présenté un coma score de Glasgow (GS) =3, des convulsions, une tachycardie ventriculaire polymorphe et un BBD, après ingestion de 3600 mg d'oxétorone et une concentration plasmatique de 0,3 mg/L (co-ingestion de naproxène sodique). Dans un cas de mono-exposition (DSI : 1020 mg ; oxétorone plasmatique (H5) : 0,5 mg/L), un enfant de 14 ans a présenté un coma GS=11, un myosis et un trismus.. Aucun cas de séquelle ou de décès n'a été observé.

Conclusion. Cette série confirme les données de la littérature quant à une neurotoxicité et cardiotoxicité potentiellement sévère du fumarate d'oxétorone et nous recommandons une vigilance accrue des cas de surdosage.

Références : (1) Payen C., Patat A M., Pulce C., Descotes J., Intoxication aiguë par oxétorone (Acute poisoning with oxetorone). *Thérapie*, 2006; 61(6): 548-550. (2) Galerneau V., Petit J., Deghmani M., Leroy J., Droy J M., Leroy A., Oskenhendler g., Winckler C., Severe self-poisoning with oxetorone : report of one case. *Clinical Toxicology*, 1990, 28(1): 111-116. (3) Persson HE, Sjoberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poison severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:205-213.

12. Intérêt du screening toxicologique large dans la recherche étiologique des troubles aigus du rythme cardiaque et le recensement des molécules impliquées : à propos d'un cas

Z. Rayes, V. Pinzani, D. Hillaire-Buys, O. Mathieu

Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, CHRU de Montpellier Université Montpellier 1, Montpellier F-34295

Observation : Un jeune homme (22 ans) est admis aux urgences, pour perte de connaissance et arrêt cardiaque. Le QRS est large, la tension artérielle imprenable, malgré l'administration d'adrénaline et de noradrénaline. Le bilan toxicologique sanguin (antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, paracétamol, éthanol, lithium) et urinaire (stupéfiants) classique est complété par la demande de recherche de β -bloquants. Cette dernière est incluse dans la stratégie de screening toxicologique par LC-MS/MS, ciblant cardiotropes, antipsychotiques, benzodiazépines et antidépresseurs, découlant de la stratégie de screening médico-légal du laboratoire. Les résultats du bilan toxicologique standard sont négatifs, à l'exception de la forte présence de benzodiazépines, en particulier aucun stupéfiant n'est retrouvé. La lithiémie est nulle. Aucun β -bloquant n'est identifié. En revanche sont présents (ng/mL) : olanzapine (18,5), déméthylolanzapine (6,0) rispéridone (11,5), 9-hydroxyrispéridone (28,1), loxapine (108), 8-hydroxyloxapine (116). On note également la présence de métronidazole et de diazépam (origines hospitalières) ; aucun antidépresseur n'est identifié.

Discussion : La confrontation des données toxicologiques aux données de pharmacovigilance a orienté la recherche étiologique vers l'association d'antipsychotiques et de leur activité cardiotoxique cumulative, bien que les molécules identifiées ne soient pas les plus impliquées dans ce type de cardiotoxicité et que les concentrations observées soient faibles, avec des ratios métaboliques sans particularité. En effet, l'allongement du QTc est un effet indésirable de classe des antipsychotiques, qui peut évoluer vers une arythmie et un arrêt cardiaque. De nombreux médicaments possèdent un potentiel cardiotoxique, à dose thérapeutique ou toxique, notamment: tous les anti-arythmiques selon les 5 classes de la classification de Vaughan-Williams, les β -bloquants, les antidépresseurs polycycliques, la carbamazépine, les phénothiazines (thioridazine), des antalgiques, comme le dextropropoxyphène, des antipaludéens, comme la chloroquine ou la quinine, un stupéfiant, la cocaïne et bien sûr les neuroleptiques.

Conclusion : Face à un tableau clinique d'une telle gravité, il ne faut pas se limiter à la négativité des résultats des toxiques initialement demandés. L'intérêt du screening toxicologique d'envergure, orienté par les données de la pharmacovigilance, permet d'éclairer le clinicien, au-delà de la première hypothèse étiologique clinique et de ne pas méconnaître l'occurrence des arrêts cardiaques associés à des molécules n'appartenant pas au premier cercle des molécules utilisées en cardiologie.

13. Décès par poly intoxication dans le cadre d'une consommation d'héroïne et d'étizolam

N. Milan, O. Vieira, P. Sibille, M.H. Ghysel-Laporte

Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Police (L.T.P.P.), Institut National de Police Scientifique (I.N.P.S.), 75012 Paris

Objectif : Le cas présenté est celui d'un jeune homme de 23 ans, découvert sans vie, dans les toilettes de son appartement. Un examen externe a été réalisé, à l'issue duquel du sang intracardiaque a été prélevé, aux fins d'analyses toxicologiques. Le médecin légiste a conclu à un décès par œdème pulmonaire, dans un contexte de mort toxique. Une seringue découverte à proximité du corps de la victime et trois sachets vides identifiés respectivement, étizolam, méthoxétamine et synthacaine (vendue comme un stimulant ayant des effets moins importants que ceux de la cocaïne) ont été saisis par les services de police et également transmis.

Méthodes : Après une extraction liquide/liquide du prélèvement sanguin, ainsi qu'un rinçage aqueux et un rinçage organique de la seringue et des sachets, les molécules ont été mises en évidence par HPLC-BdD, par CPG/SM et/ou par HPLC/MS/MS. Les produits stupéfiants ont été recherchés et dosés par CPG/SM (mode SIM), après extraction liquide/liquide du sang total, suivie d'une silylation. Cette technique est validée et fait l'objet d'une accréditation Cofrac. Les concentrations en étizolam et en méthorphane ont été déterminées par CPG/SM (mode SIM), après extraction sur Toxitube A[®] du sang, suivie d'une silylation. Le paracétamol et la caféine ont été dosés par HPLC-BdD.

Résultats : Les résultats d'identification et de dosage sont listés dans le tableau suivant :

Molécule	Substances classées stupéfiants Arrêté du 22 février 1990	Matrice d'identification	Concentration sanguine ($\mu\text{g/L}$)
Héroïne	Oui (Annexe I)	Seringue	Recherche négative
6-MAM	Métabolite marqueur de l'héroïne	Seringue	Recherche négative
Morphine	Oui (Annexe I)	Sang / Seringue	171,9 (toxique)
Codéine	Oui (Annexe II)	Sang / Seringue	20,4 (thérapeutique)
Acétylcodéine	Non	Seringue	Recherche négative
Méconine	Non	Seringue	Recherche négative
Papavérine	Non	Seringue	Recherche négative
Paracétamol	Non	Sang / Seringue	6,5 (infrathérapeutique)
Caféine	Non	Sang / Seringue	209,8 (infrathérapeutique)
Etizolam	Non	Sang	43,8 (toxique)
Méthorphane	Non	Sang / Seringue	77,8 (suprathérapeutique)

THC-COOH	Oui (Annexe I)	Sang	6,3 (circulante)
----------	----------------	------	------------------

Conclusions : Le décès du jeune homme est vraisemblablement dû à une polyconsommation de substances. En effet, l'association de morphine et d'étizolam à des teneurs toxiques, de méthorphane à une concentration supratherapeutique, de codéine à une dose thérapeutique et de cannabis, a potentialisé les effets sédatifs, hypnotiques, cardio-respiratoires et notamment, fortement dépresseurs du système nerveux central de ces molécules. L'étizolam, dont l'action anxiolytique est environ 6 fois supérieure à celle du diazépam, ne fait pas partie de la pharmacopée française (vente libre sur Internet). Il est à noter que le sang intracardiaque analysé a pu subir des redistributions post-mortem. Concernant l'échantillon d'héroïne, d'après les statistiques 2010 du fichier S.T.U.P.S.[®], le produit de coupage le plus fréquemment rencontré avec l'héroïne base est le mélange paracétamol/caféine (96 % dans cas). Le méthorphane a été identifié dans moins de 1 % des échantillons d'héroïne.

14. Intoxication au moclobémide et venlafaxine avec syndrome sérotoninergique

H. Grison-Hernando¹, C. Guitton², G. Deslandes¹, D. Boels³, C. Monteil-Ganière¹, R. Bouquie¹, C. Azoulay-Fauconnier¹, E. Dailly¹, A. Pineau¹, D. Villers², P. Jolliet¹

¹Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHU, 44096 Nantes ; ²Service de Réanimation Médicale, CHU, 44096 Nantes ; ³Centre antipoison Toxicovigilance, CHU, 49933 Angers

Introduction : Le syndrome sérotoninergique (SS), caractérisé par un excès de sérotonine dans le système nerveux central, peut être lié à la prise simultanée de substances qui potentialisent la sérotonine. Il provoque un tableau associant rigidité musculaire, myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie, hyperreflexie, convulsions, coma, rhabdomyolyse, et/ou coagulation intra-vasculaire disséminée. Le SS est une urgence médicale nécessitant une prise en charge adaptée (sédation aux benzodiazépines, myorelaxants). Le pronostic est généralement favorable si le traitement est bien conduit, mais l'issue peut être fatale (1).

Cas clinique : Un homme de 52 ans est retrouvé par son colocataire, en sueur, avec un tremblement généralisé, dans un contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire. Les quantités supposées ingérées sont 40 comprimés d'Effexor[®] 75 mg (3 g) et 30 comprimés de Moclamine[®] 150 mg (4,5 g). Le patient est transféré aux Urgences du CHU de Nantes. Il présente un épisode de convulsions pendant le transport. A l'arrivée aux Urgences, il est fébrile (42°C), avec une hypertonie des membres inférieurs, une tachycardie (150/min) et un score de Glasgow à 3. Il est transféré en Réanimation Médicale, où il est intubé et ventilé. Le bilan biologique met en évidence une acidose mixte (pH à 7,33, PaCO₂ à 54 mmHg et lactates à 2,8 mmol/L), une rhabdomyolyse (CPK à 11400 UI/L) et une cytolysé hépatique avec un pic à J2, sans insuffisance hépato-cellulaire ; la fonction rénale reste normale. L'alcoolémie est à 1,0 g/L. La prise en charge consiste en une sédation avec du midazolam, l'administration de dantrolène et de curare, ainsi qu'un refroidissement externe. L'évolution est favorable, avec un arrêt de la curarisation et de la sédation à J4, une extubation à J5 avec un réveil simple. Le patient est transféré en psychiatrie à J6. Une analyse toxicologique est effectuée sur un prélèvement sanguin à J1, puis des dosages sont réalisés quotidiennement jusqu'à J6 pour suivre l'évolution des concentrations plasmatiques.

Résultats : Le screening en HPLC-DAD retrouve des concentrations plasmatiques à J1 de moclobémide à 41951 µg/L et de venlafaxine à 5756 µg/L, pour des concentrations thérapeutiques respectives de 500-1500 µg/L et 200-400 µg/L (2). Les concentrations diminuent et atteignent 14740 µg/L à J2 et 4386 µg/L à J3 pour le moclobémide, soit une demi-vie d'élimination d'environ 16h (à dose thérapeutique : 1-3h) et 4538 µg/L à J2 et 2770 µg/L à J3 pour la venlafaxine, soit une demi-vie d'environ 48h (à dose thérapeutique : 3-5h). Les molécules deviennent indétectables à J5 pour le moclobémide et J6 pour la venlafaxine. Le métabolite principal de la venlafaxine (O-desméthylvenlafaxine), actif, a été quantifié. Sa concentration maximale est mesurée à J4 avec 935 µg/L. A J6, il est toujours détectable à 108 µg/L.

Conclusion : L'évolution a été favorable malgré des concentrations plasmatiques très élevées, rarement rapportées dans la littérature. Le dosage toxicologique a permis de confirmer le diagnostic et l'importance de l'intoxication. La lente élimination des molécules peut être liée à une saturation du métabolisme hépatique et/ou de l'élimination rénale. Leur séjour prolongé dans l'organisme du patient peut expliquer la durée de son hospitalisation en réanimation.

Références : 1. Bruno Mégarbane, Syndrome sérotoninergique, Orphanet n°ORPHA43116 ; 2. M. Schulz et A. Schmoltdt, Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics, Pharmazie 58, 447-474, 2003

15. Evaluation de la pertinence du dosage de benzodiazépines, de tricycliques et de phénobarbital dans le sang et de la mesure de la paracétamolémie au SAU de Rodez pendant une période de 12 mois.

J. Magréault¹, A. Delahaye², H. Albinet³

1 Service d'accueil des urgences, Hôpital Jacques Puel, 12000 Rodez ; 2 Service de Réanimation, Hôpital Jacques Puel, 12000 Rodez ; 3 Service Biologie, Hôpital Jacques Puel, 12000 Rodez

Introduction : Selon les dernières recommandations d'experts, la recherche systématique des produits toxiques lors des intoxications non graves, rencontrées au service d'Accueil d'urgence, n'a aucune pertinence dans la démarche diagnostique et thérapeutique. Au contraire, le dosage de la paracétamolémie, fortement recommandé, n'est pas encore « systématique ». Nous souhaitons évaluer la pertinence de la recherche des toxiques au sein du service des Urgences.

Matériel et Méthode : Etude rétrospective, monocentrique, de tous les dosages sanguins dits « BTP » (Benzodiazépine – Tricyclique – Phénobarbital) et/ou de la paracétamolémie, au SAU de l'Hôpital Jacques Puel Rodez, entre le 01/07/2011 et le 01/07/2012 via une analyse des dossiers informatisés. Le principal point étudié est la pertinence des dosages du BTP et/ou du paracétamol réalisés en fonction du tableau clinique. Les autres points étudiés sont : la pertinence des bilans biologiques, l'orientation des patients, la nécessité de réaliser d'autres analyses toxicologiques et l'utilisation d'un antidote.

Résultats : Parmi les 281 analyses biologiques, 265 ont pu être étudiées. Sexe ratio H/F : 121/144, âge médian : 41 ans [extrêmes : 1-81]. 247 (93,2%) dosages de BZD et de tricycliques contre 32 (12,0%) jugés pertinents ont été réalisés ; 249 (soit 93,9%) dosages du phénobarbital ont été réalisés contre 34 (12,8%) jugés pertinents. Concernant les dosages du paracétamol, 48 (18,1%) contre 122 (43,0%), jugés pertinents ont été réalisés. Deux cent soixante deux (262 ; 98,8%) patients ont bénéficié d'un bilan biologique pour 194 (46,0%) jugés pertinents ; 30 patients (11,3%) ont été admis en USI, les autres ont été orientés vers l'UHCD ou en psychiatrie dans 69,0%, au domicile dans 7,9% ou dans un autre service hospitalier dans 11,6% des cas ; 11 (4,1%) patients auraient pu bénéficier d'un autre dosage toxicologiques. Seulement 9 patients (3,3%) ont bénéficié d'un antidote.

Conclusion : Nos données confortent l'idée que le dosage du BTP, ainsi que les bilans biologiques associés, n'ont que peu de pertinence dans le cadre d'une grande majorité des cas d'intoxication rencontrés dans notre SAU. Au contraire, le paracétamol pourrait être plus systématiquement dosé, notamment dans le cadre des poly-intoxications.

16. Narghilé et intoxication par le monoxyde de carbone

D. Chataigner¹, E. Puskarczyk², S. Wehbi³, S. Chateaux⁴, R. Garnier¹

1 - Centre Antipoison de Paris - Hôpital Fernand Widal - 75010 Paris

2 - Centre Antipoison de Nancy - CHU - 54000 Nancy

3 - UF de Neurologie pédiatrique - Hôpital R Poincaré - 92380 Garches

4 - SAU - Centre hospitalier - 57400 Sarrebourg

Introduction : L'usage du narghilé remonte à plusieurs siècles dans les pays d'Afrique du nord, d'Asie du sud-est et du Moyen-Orient. Il est, depuis quelques années, devenu une mode, largement répandue dans le monde, en particulier chez les adolescents qui n'en connaissent pas toujours la toxicité potentielle.

Cas rapportés : Deux épisodes d'intoxication oxycarbonée, secondaire à l'utilisation de narghilés par 4 jeunes gens, ont été notifiés aux Centres Antipoison de Nancy et de Paris. Un adolescent de 14 ans a présenté des céphalées, des vertiges, une perte de connaissance brève, puis des nausées et des vomissements, après avoir fumé un narghilé pendant 1 heure, dans son jardin. Il avait un taux de carboxyhémoglobine (HbCO) de 20,3 % à l'arrivée en milieu hospitalier. Il a été traité par oxygène à haute concentration, puis il a bénéficié d'une séance de caisson hyperbare. Trois jeunes filles, âgées de 13 à 14 ans, ont fumé un narghilé pendant 1 heure, dans un parc. Deux d'entre elles ont eu des symptômes : céphalées, vomissements, puis malaise pour l'une, sensation de vertiges pour l'autre, qui ont motivé une prise en charge par les pompiers ; la première avait une concentration de CO dans l'air expiré de 32 ppm, la seconde une concentration élevée (mais non quantifiée). La troisième jeune fille, consommatrice d'une dizaine de cigarettes par jour depuis 2 ans, est restée asymptomatique, elle avait une concentration de CO dans l'air expiré de 28 ppm. Toutes les trois ont été conduites aux urgences, sous oxygène à haute concentration (15 L/mn) ; leurs taux d'HbCO, une heure après le début de l'oxygénothérapie, étaient respectivement de 6 %, 3,8 % et 6,4 %.

Discussion : Depuis 2007, 11 cas d'intoxication oxycarbonée secondaire à l'utilisation de narghilé ont fait l'objet de publications. Ces cas ont des points communs entre eux et avec ceux que nous rapportons : les intoxiqués sont jeunes (15 à 28 ans ; m : 20 ± 4 ans), les signes cliniques peuvent être sévères : perte de connaissance (8 cas sur 11), crise convulsive généralisée (1 cas), les taux de carboxyhémoglobine sont élevés (20,8 à 32 %), lorsque les prélèvements ont été réalisés précocement, avant le début de l'oxygénothérapie. Ces éléments peuvent s'expliquer par les particularités de l'usage du narghilé. Le narghilé se fume à plusieurs et constitue une pratique conviviale, appréciée des adolescents et des jeunes adultes et qui dure parfois plusieurs heures. La fumée inhalée provient du tabac, mais également du charbon porté à incandescence pour permettre la combustion du tabac, elle est donc plus riche en monoxyde de carbone. Elle est refroidie par son passage dans l'eau du narghilé, elle est donc moins irritante, ce qui facilite une inhalation plus profonde et plus longue.

Conclusion : L'usage du narghilé s'est développé en particulier en France au cours de ces dernières années ; c'est une pratique qui est souvent considérée comme moins nocive que la consommation de tabac, alors qu'elle peut être responsable d'intoxications oxycarbonées sévères.

17. Intoxication par le florasulam : à propos d'un cas

A. Villa¹, F. Vicens¹, R. Le Grand², C. Moesch², B. Marinthe³, R. Garnier^{1,4}

¹ Centre antipoison, Hôpital Fernand Widal, Paris, France. ² Service de pharmacologie - toxicologie, CHU Dupuytren, Limoges, France. ³ Centre hospitalier Genèveviève de Gaulle Anthonioz, Saint Dizier, France. ⁴ Université Paris 7/Diderot, Paris, France

Introduction : Le florasulame est un herbicide de la famille des triazolo[1,5-c] pyrimidines sulfoanilides dont l'AMM en France date de novembre 2000. Nous rapportons un cas humain d'intoxication volontaire par le florasulame, documenté par des dosages plasmatiques et urinaires. A notre connaissance, c'est le premier cas rapporté.

Cas clinique : Un homme de 44 ans, aux antécédents de dépression et d'éthylisme chronique, a été hospitalisé deux heures après l'ingestion volontaire de : 1) 125 ml d'un herbicide constitué de florasulame (50 g/L), dans un mélange de propylène glycol (90 g/L), de tensioactifs et d'eau, 2) 500 mg d'oxazépam, 3) une quantité indéterminée d'alcool éthylique (J1), 4) 5,3 g d'acamprosate. La dose supposée ingérée de florasulame était de 6,25 g soit 90 mg/kg. A l'arrivée des secours le patient était dans un coma calme (score de Glasgow 8/15) avec une saturation en oxygène à 90%. Il a été intubé et placé sous ventilation artificielle. A l'arrivée en milieu hospitalier, sa pression artérielle était de 75/60 mmHg, sa fréquence cardiaque de 90 bts/min, sa fréquence respiratoire de 15 cycles/min. La gazométrie artérielle montrait une acidose mixte avec une hyperlactacidémie (pH : 7,09, bicarbonates : 12 mmol/L, PaCO₂ : 49 mmHg, lactates 12 mmol/L). Les enzymes hépatiques étaient modérément élevées (ASAT : 4,1 N, ALAT : 1,2 N). L'alcoolémie était de 1,44 g/L. Un traitement symptomatique des troubles hémodynamiques a été débuté par remplissage vasculaire et noradrénaline. A J2, est apparue une insuffisance rénale (créatininémie : 268 µmol/L), une élévation modérée des CPK (maximum : 2,1 N à J2 puis diminution progressive). L'ionogramme urinaire était en faveur d'une insuffisance rénale organique. A J9 le bilan hépatique s'est normalisé. A J12 la créatininémie (421 µmol/L) et l'azotémie (9 mmol/L) étaient maximales du fait de l'arrêt des séances d'épuration extrarénale (J9). La fonction rénale était presque normalisée à la sortie de l'hôpital (J33) (créatininémie 115 µmol/L). Elle l'était complètement à un contrôle effectué 6 mois (J183) après l'intoxication (créatinémie : 64 µmol/L, urémie : 4,6 mmol/L, DFG : 124,7 ml/mn/1,73 m²). Huit prélèvements conservatoires sanguins ont été réalisés entre H 22,5 et H 111,5 post intoxication. La demi-vie d'élimination plasmatique du florasulame était de 32 heures. Le dosage plasmatique du propylène glycol n'a pas été effectué.

Discussion : Dans ce cas de polyintoxication, l'oxazépam, l'alcool éthylique et le propylène glycol suffisent à expliquer les troubles de conscience, l'acidose métabolique, voire les troubles hémodynamiques observés. En revanche, les toxiques associés au florasulame ne semblent pas pouvoir être à l'origine de l'insuffisance rénale aiguë observée. Ce type d'effet, a en revanche, été observé après administration répétée de florasulame dans plusieurs espèces animales. Il est également décrit avec un autre herbicide de la famille des triazolopyrimidine sulfonilides, le pénoxsulame, structurellement proche du florasulame. Un cas d'intoxication aiguë humaine par le pénoxsulame a été récemment rapporté et il s'est compliqué d'une insuffisance rénale (1).

Bibliographie : 1 – Karunatilake H. Acute renal failure following penoxsulam poisoning. Clin Toxicol 2012; 50: 79.

THEME IV : Autres

18. Présence de Curater® dans l'estomac plus d'une semaine après une intoxication volontaire

Berger Ph.¹, Poirion L.¹, Brochet-Paille A.²

¹ Service de réanimation polyvalente. ² Service des Urgences Centre hospitalier 51000 Châlons-en-Champagne

Introduction : Certaines personnes possèdent encore du Curater®, carbamate anticholinestérasique, bien qu'il soit interdit de l'utiliser en France, depuis le 13 décembre 2008. La symptomatologie lors d'une intoxication aiguë par ce produit est semblable à celle d'une intoxication par un organophosphoré, mais elle ne dure que 12-24 heures. Le tableau clinique de ces intoxications est dominé par la « crise cholinergique » : le syndrome muscarinique (diarrhées-vomissements, hypersécrétion salivaire et bronchique, bradycardie et myosis), le syndrome nicotinique (fasciculations musculaires diffuses) et le syndrome central (convulsions, coma,

hypothermie). Nous rapportons le cas d'une patiente de 76 ans, admise pour prise en charge d'une intoxication volontaire au Curater[®] avec troubles digestifs, coma profond, dépression respiratoire. Les troubles digestifs persisteront plus d'une semaine.

Cas clinique : Madame B..., 76 ans, est admise en réanimation pour prise en charge d'une intoxication volontaire au Curater[®] (l'équivalent de deux cuillères à soupe). A son admission (J0), elle présente un coma (GCS : 3), un myosis bilatéral, des fasciculations, une bronchorrhée et une hypotension artérielle. Le dosage des butyrylcholinestérases plasmatiques est de 4524 U/L (limites usuelles : 7000-19000). Un traitement par atropine est associé à un remplissage vasculaire. L'évolution est marquée par un réveil complet mais l'apparition d'une pneumopathie (probablement d'inhalation) retarde l'extubation (J5). L'activité anticholinestérasique diminue à 20 % à J1 et 19 % à J2. Par contre, la première semaine d'hospitalisation est marquée par la persistance d'une hypercrinie digestive : aspirations gastriques et diarrhées abondantes et noirâtres faisant initialement évoquer une hémorragie digestive. Pour bilancer ces troubles digestifs, un scanner abdominal est réalisé à J6 et montre une hyperdensité spontanée et hétérogène dans l'estomac incitant à la réalisation d'une fibroscopie gastrique (J7), retrouvant une muqueuse gastrique saine dans son ensemble avec la présence d'un agglomérat de grains noirâtres bien tassés (Curater[®]). Au prix d'un lavage-aspiration, le maximum du produit restant est éliminé. Il n'est, par la suite, pas noté de signes de relargage et les troubles digestifs s'estompent en 24 heures. Le dosage des butyrylcholinestérases plasmatiques, mesuré 2 jours après la fibroscopie, est de 12367 U/L.

Conclusion : Lors d'intoxications médicamenteuses, le risque de formation de pharmacobézoards est bien connu des cliniciens (avec surtout le méprobamate, la nifédipine, la théophylline, la venlafaxine...[1]). Le risque de formation bézoard après ingestion de deux seules cuillères à soupe de Curater[®] est plus anecdotique. De cette observation, il ressort non seulement l'intérêt du lavage gastrique dans ce type d'intoxication, mais aussi que la persistance d'une hypercrinie digestive plusieurs jours après l'ingestion de carbamates anticholinestérasiques doit faire rechercher la possibilité d'un bézoard.

Bibliographie : [1] SE Simpson. Pharmacobezoars described and demystified. *Clinical Toxicology* 2011 ; 49 (2) : 72-89

19. Expositions professionnelles accidentelles aux produits phytosanitaires : expérience du centre antipoison (CAP) de Marseille de 2008 à 2010.

V. Finger, M. Aras, M. Glaizal, L. Tichadou, M. Hayek-Lanthois, L. de Haro
Centre Antipoison, AP-HM, 13009 Marseille

Introduction : Le CAP reçoit de nombreux appels pour diverses expositions à des produits phytosanitaires. Pour cette étude, les auteurs ont retenu les expositions aux produits phytosanitaires d'origine professionnelle, sur une durée de 3 ans, afin de mieux détailler ce type d'exposition.

Méthode : Notre étude a porté sur un recensement des cas d'exposition professionnelle à des produits phytosanitaires, pour lesquels le CAP de Marseille a été contacté entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2010. Les appels ont été recensés dans la base de données SICAP.

Résultats : Durant cette période, 154 cas ont été répertoriés : 94,8% d'entre eux étaient issus de la métropole, les autres d'outre-mer ; 74% des expositions avaient eu lieu au printemps ou en été. La grande majorité des patients étaient des hommes (84%), près de la moitié des individus avaient entre 30 et 50 ans. Les pesticides pour animaux (insecticides, rodenticides, acaricides) étaient en cause dans 42% des expositions, ceux pour les végétaux (herbicides, fongicides) impliqués dans 38% ; des associations de produits étaient concernées, dans 13% des cas. L'imputabilité des effets observés aux produits phytosanitaires a été retenue chez 129 personnes ; les principaux symptômes étaient neurologiques et digestifs, puis cutanés et oculaires. Il n'y a eu aucun décès et peu d'hospitalisations (7 cas). Dans un peu plus d'un tiers des cas, une consultation médicale immédiate a été conseillée.

Discussion – Conclusion : Ces données confirment que les accidents professionnels impliquant les produits phytosanitaires concernent principalement les hommes, ayant plus de 10 ans de carrière (30-50 ans) [1]. Les cas recensés se situaient en zone de climat méditerranéen, avec des particularités agricoles qui induisent une utilisation intensive de pesticides différents du reste de la France. Il faut souligner que dans cette série, la gravité des intoxications est limitée, seulement 7 hospitalisations pour 154 agriculteurs exposés, et aucune évolution mortelle. Ce résultat est bien éloigné de ce que les CAP ont l'habitude d'observer lors de circonstances bien différentes, tel que les comportements suicidaires avec les mêmes types de produits. Cette étude est similaire à une précédente réalisée entre 1997 et 1998 [2], où 192 accidents professionnels avaient été colligés (soit une baisse de 45%), alors que l'activité du CAP de Marseille est stable. Il y aurait donc une diminution du nombre d'expositions aux produits phytosanitaires dans le sud-est de la France. Cette tendance semble d'ailleurs se confirmer dans d'autres pays tels que les Etats-Unis [3].

Bibliographie : [1] Schenker MB, Orenstein MR, Samuels SJ. Use of protective equipment among California farmers. *Am J Ind Med* 2002;42(5):455-464 ; [2] Delubac O, Arditti J, De Haro L, et al. Circumstances of plant health products occupational poisonings collected by the Poison Centre of Marseille during 1997-98. *Vet Human Toxicol.* 2001;43 (4):238 ; [3] Keifer M, Gasperini F, Robson M. Pesticides and other chemicals: minimizing worker exposures. *J Agromedicine.* 2010; 15(3): 264-274

20. Inhalation de bombes aérosols : une pratique toujours d'actualité et parfois mortelle

M. Glaizal¹, M. Spadari², L. Tichadou¹, M.D. Piercecchi-Marti³, E. Kuhlmann⁴, L. de Haro¹

¹CAP-TV, AP-HM, 13009 Marseille ; ²CEIP-A, AP-HM, 13005 Marseille ; ³Médecine Légale et Droit de la Santé, AP-HM, 13005 Marseille ; ⁴INPS LPS, 13004 Marseille

Introduction : Les Centres antipoison (CAP) sont fréquemment consultés pour le détournement et l'inhalation, à des fins psychoactives, de produits d'usage courant. Parmi ces produits, figurent, en première place, des bombes aérosols, comme l'avait montré un précédent bilan de l'expérience du CAP de Marseille, entre 1992 et 2003. Les 8 années suivantes ont confirmé la tendance, avec un doublement du nombre de cas rapportés (109 vs 50), des usagers majoritairement masculins (61%), jeunes (95% avaient moins de 20 ans, 50% moins de 14 ans) et pour un tiers d'entre eux, la notion de consommation répétée. Si, près de 3/4 des sujets étaient asymptomatiques ou présentaient des signes locaux bénins, 2 cas graves sont survenus, dont un décès, rapporté ici.

Observation : Une femme de 20 ans a été retrouvée décédée sur son lit, 3 bombes aérosols de déodorant et une autre de laque, vides, auprès d'elle. Elle ne portait aucune trace de traumatisme, de vomissement ou de cyanose. L'enquête n'a révélé aucun antécédent médical particulier, hormis une consommation régulière de cannabis. L'autopsie n'a mis en évidence aucune lésion traumatique, mais un œdème pulmonaire non spécifique. L'examen anatomo-pathologique a montré que l'œdème hémorragique pouvait relever d'un mécanisme lésionnel et était associé à une anoxie neuronale. L'expertise analytique n'a pas montré d'élément toxicologique particulier : hormis la présence de cannabinoïdes, mais aucun autre stupéfiant, médicament psychotrope ou cardiotoxique n'a été retrouvé. Les solvants et gaz propulseurs utilisés dans les 2 aérosols n'ont pas pu être recherchés pour des raisons techniques. Faute d'éléments positifs les incriminant clairement, mais en l'absence d'autre cause et devant un tableau proche de ceux déjà décrits, l'imputabilité des effets observés aux gaz propulseurs a été jugée au moins plausible.

Discussion : La toxicité des bombes aérosols détournées est surtout le fait des gaz propulseurs, essentiellement le butane et le propane. Aux effets recherchés par l'utilisateur (euphorie, désinhibition, délire, etc.), peuvent succéder asphyxie (effet mécanique), ataxie, coma et troubles du rythme ventriculaire (toxicité directe sur l'excitabilité myocardique). L'importance du phénomène est telle que certains auteurs parlent de « sudden sniffing death ».

Conclusion : Désormais durablement ancrée dans le quotidien des CAP français, l'inhalation de bombes aérosols est généralement banalisée par les consommateurs et parfois même par les cliniciens. Le cas dramatique rapporté ici vient rappeler le risque réel que prend le jeune usager dès la 1^{ère} fois et le besoin d'actions d'information et de prévention dans ce domaine.

21. Ingestion de substances corrosives : bilan des cas enregistrés en une année par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance français (CAPTV)

E. Flesch¹, F. Rigaux-Barry², I. Blanc³, S. Sinno Tellier⁴, M. Labadie⁵, P. Saviuc⁶

¹CAPTV de Strasbourg, ²CAPTV de Nancy, ³CAPTV de Paris, ⁴Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, ⁵CAPTV de Bordeaux, ⁶Centre de Toxicovigilance de Grenoble

Avec la collaboration des CAPTV de Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Rennes, Strasbourg et Toulouse.

Introduction : Le dernier recensement des ingestions de substances corrosives en France a été réalisé il y a plus de 20 ans. La présente étude a pour objectif de connaître les caractéristiques actuelles des intoxications par ingestion de substances corrosives (type d'intoxication, circonstances, produits, gravité...).

Méthode : Dans le cadre de leur mission de toxicovigilance, les CAPTV ont réalisé sur 1 an une étude descriptive des cas d'ingestion de substances corrosives. L'analyse a été réalisée à partir du système d'information des CAPTV (Sicap) et concernait les cas enregistrés dans la base entre le 1^{er} avril 2009 et le 31 mars 2010. Seuls les cas avec examen endoscopique pathologique ont été retenus. Une étude détaillée des grades endoscopiques définis selon la classification de Zargar a permis d'identifier précisément les cas avec lésions corrosives de grade 2 et plus.

Résultats : Trois cent cinquante trois (353) patients ont présenté des lésions endoscopiques consécutives à l'ingestion d'un produit, ce qui représente 6,3 % des patients exposés aux produits en cause dans cette étude et 0,2 % du nombre total d'exposés durant la période d'étude, tous xénobiotiques confondus. L'âge moyen des victimes était de 40 ans et le sex-ratio H/F de 1,2. Les intoxications étaient volontaires dans 198 cas (56 %) et

accidentelles dans 151 cas (43 %). L'étude des grades endoscopiques a montré, chez 104 patients, des lésions de grade 1 et chez 249 patients, des lésions corrosives de grade ≥ 2 , dont 120 de grade 3 et 4. Parmi ces 249 patients avec lésions corrosives authentifiées, on notait 147 hommes de 41 ans d'âge moyen et 102 femmes d'un âge moyen de 43 ans. Les circonstances d'exposition étaient accidentelles dans 105 cas, volontaires dans 140 autres et indéterminées dans 4. Les bases étaient en cause dans 46 % des cas, les acides dans 21 %, les oxydants dans 20 %, les ammoniums quaternaires dans 5 % des cas. Dix-huit (18) patients sont décédés (7 %) et 60 (24 %) ont présenté des séquelles. Les séquelles étaient présentes dans 14 % des cas d'intoxication accidentelle et 32 % des cas d'intoxication volontaire. Elles comprenaient, entre autres, 31 oesogastrectomies et 24 sténoses. Parmi les cas d'intoxication accidentelle, on ne relève aucun décès, mais la présence de lésions de grade 3 dans 13 (/53) cas d'ingestion d'un produit déconditionné et dans 5 (/21) cas d'ingestion par des enfants de moins de 4 ans.

Conclusion : Les ingestions de substances corrosives, bien qu'elles ne représentent qu'un faible pourcentage des cas d'intoxication pour lesquels les CAPTV sont sollicités, sont un réel problème de santé publique, en raison de leur gravité et des séquelles invalidantes qu'elles occasionnent, y compris chez les jeunes enfants.

22. Intoxications aux Clitocybes nébuleux (*Lepista nebularis*)

M. Kervégant¹, V. Lachaud², C. Schmitt¹, M. Glaizal¹, L. Tichadou¹, M. Hayek-Lanthois¹, L. de Haro¹

¹CAP TV, AP-HM, 13009 Marseille ; ²Urgences médicales, CH Joseph Imbert, 13200 Arles.

Introduction : Le clitocybe nébuleux (*Lepista nebularis*) appartient à la famille des Tricholomataceae. C'est un champignon assez commun qui pousse sous les feuillus à partir de la fin de l'été et souvent en cercle appelés ronds de sorcières. Il est réputé comme étant comestible, mais les auteurs rapportent deux cas d'intolérances colligés par le Centre Antipoison de Marseille. Dans les deux cas, l'espèce de champignons a été formellement identifiée par des mycologues.

Cas clinique 1 : En octobre 2008, dans les environs d'Arles (13), une jeune femme de 23 ans, sans antécédent, goûte avec son ami, une poêlée de Clitocybes nébuleux ramassés l'après-midi dans une pinède. Dès la première heure, apparaissent une dysphagie et une dyspnée (œdème oro-pharyngée) ainsi qu'une sensation de paralysie de l'hémiface. Ces signes ont motivé la venue SAMU qui a prescrit une injection intramusculaire d'un corticostéroïde. Les signes cliniques ont disparu en quelques minutes.

Cas clinique 2 : En novembre 2011, près de Valence (26), une femme de 65 ans, allergique aux piqûres d'hyménoptères, déjeune avec des convives, un repas à base de Clitocybes nébuleux cuits, ramassés le jour même dans un sous-bois. Deux heures après, un érythème généralisé apparaît associé à une sensation de démangeaisons sur la nuque. Ces symptômes ont régressés naturellement en moins d'une heure sans aucune médication.

Discussion : Le clitocybe nébuleux est réputé comme étant comestible, mais quelques cas d'intoxications bénignes sont décrits dans la littérature. Classiquement on observe des troubles digestifs rapidement réversibles, causés par des toxines thermolabiles dans les spécimens mal cuits voire crus. Il semblerait qu'il existe aussi une possibilité d'intolérance idiosyncrasique aux composés chimiques à triple liaison, type poly-acétyléniques ou diatrétynes contenus dans le clitocybe nébuleux. Jamais décrite dans la littérature médicale, la symptomatologie de type anaphylactoïde détaillée ici reste surprenante.

23. Deux cas originaux d'envenimation à la Réunion

M. Kervégant, M. Glaizal, C. Schmitt, L. Tichadou, M. Hayek-Lanthois, L. de Haro

CAP TV, AP-HM, 13009 Marseille.

Introduction : L'île de la Réunion est réputée comme étant un paradis terrestre, exempt d'animaux venimeux. Effectivement, dans les Mascareignes, on ne trouve ni serpent, ni araignée venimeuse, mais il existe d'autres espèces, moins spectaculaires, susceptibles d'engendrer des envenimations chez l'homme. Afin d'illustrer cette notion, les auteurs décrivent deux observations originales d'envenimation sur l'île Bourbon, colligées par le Centre antipoison de Marseille.

Cas 1 : En juin 2011, à Saint Denis de la Réunion, un garçon de 5 ans est piqué par un scorpion dans une zone fraîche du jardin familial, en début de soirée. Cet arthropode était filiforme, beige foncé, maculé de taches brunes. Une douleur intense immédiate est ressentie, mais elle est localisée. En absence d'inflammation, le généraliste consulté 20 minutes plus tard prescrit un antalgique. Les signes disparaissent en moins de six heures. L'aspect filiforme du scorpion incriminé dans ce cas ne laisse aucun doute sur l'espèce. Il s'agit d'*Isometrus maculatus*, un arthropode de la famille des buthidés, fréquent sur l'île de la Réunion, dans les zones urbanisées et agricoles. Son venin est peu toxique et une piqûre n'induit qu'un syndrome douloureux local, pouvant perdurer jusqu'à trois jours, en l'absence de traitement antalgique.

Cas 2 : En mars 2012, à Saint Denis de la Réunion, un homme de 41 ans, sans antécédent majeur, est piqué sur le pouce, par contact avec un poisson pêché en mer. Ce poisson, de 10 cm de long est marron, avec deux lignes blanches de chaque côté. Une douleur intense apparaît immédiatement et la piqure saigne. Quatre heures plus

tard, aux urgences de Saint Denis, les lésions sont rouges, chaudes et toujours douloureuses. La plaie est traitée et des antalgiques sont prescrits. La douleur persiste plus d'une semaine. L'espèce impliquée dans cet incident est facilement identifiable, du fait des 4 paires de barbillons autour de la bouche et des bandes blanches sur toute la longueur. Il s'agit de *Plotosus lineatus*, communément nommé Cabo Malbar ou poisson chat marin, appartenant à la famille des plotosidés. On le trouve dans des eaux peu profondes de l'Océan Indien, sur les fonds sableux détritiques des récifs de coraux ; il se déplace souvent en banc compact. Ce poisson au corps fuselé possède trois aiguillons venimeux à l'avant des nageoires dorsale et pectorales, dentelés, coupants, et reliés à des glandes à venin. La piqûre est extrêmement douloureuse et la douleur persiste plusieurs jours, mais l'envenimation n'est que rarement mortelle (un cas historique à l'imputabilité douteuse).

Discussion : Ces observations permettent de souligner la présence d'espèces venimeuses sur l'île de la Réunion et dans les eaux de l'Océan indien, contrairement à ce qui est habituellement admis. Les praticiens de métropole arrivant sur cette île doivent être avertis de ce risque mineur, mais bien réel.

24. Intoxications collective aux fruits verts de Jamblon (*Syzygium jambolanum*)

M. Kervégant¹, H. Flodrops², M. Glaizal¹, A. Cadivel³, C. Schmitt¹, L. Tichadou¹, M. Hayek-Lanthois¹, L. de Haro¹

¹CAP TV, AP-HM, 13009 Marseille ; ²Service de pédiatrie, CHR Sud, 97410 La Réunion ; ³SAMU, CHR, 97410 La Réunion.

Introduction : Le jamblon (*Syzygium jambolanum*) est un arbre tropical à feuilles persistantes, de la famille des Myrtacées. Ses fruits, des baies ovoïdes, se développent entre mars et mai, passant du vert au rose et enfin au pourpre, lorsqu'ils sont mûrs et comestibles. Il est cultivé en grande quantité, notamment à la Réunion, pour l'utilisation de son bois en menuiserie, de ses graines hypoglycémiantes en phytothérapie et de ses fruits mûres en gastronomie typique des Mascareignes. Nous rapportons ici le cas d'une intoxication collective aux fruits verts.

Cas clinique : A la Réunion, au mois de mars, période de fructification du jamblon, avant maturation complète, trois enfants âgés de 2 à 6 ans ingèrent dans le jardin familial des fruits verts directement sur l'arbre. Les enfants connaissent ce fruit et l'apprécient lorsqu'il est mûr. En conséquence et malgré le mauvais goût, chacun d'eux en absorbe trois. Peu après l'ingestion, ils présentent des troubles digestifs importants (vomissements dans l'heure qui suit, puis diarrhée hydrique dans les 4 heures). Devant le risque de déshydratation dans cette région tropicale, ils sont alors transportés vers les urgences, où l'équipe médicale constate une tachycardie, une sécheresse des muqueuses et une sensation de vertige. Le bilan sanguin montre une azotémie élevée, signe d'une hémococoncentration. Un traitement par réhydratation est prescrit.

Discussion : Cette observation est la première rapportée de troubles digestifs majeurs après ingestion des fruits immatures du jamblon. La sécheresse des muqueuses, la tachycardie et les vertiges ont initialement fait évoquer un effet atropinique, mais aucune publication ne mentionne la présence de molécules anti-cholinergiques dans la famille des Myrtacées. Toutefois la déshydratation intense liée à la perte hydro-électrolytique, causée par des substances irritantes digestives, peut expliquer ces symptômes ainsi que l'hémococoncentration.

Conclusion : L'intérêt de cette observation est de souligner les risques digestifs potentiels de l'ingestion de fruits verts de cette espèce couramment consommés mûrs en outre mer. Dans la culture traditionnelle réunionnaise et mahoraise, ces risques sont bien connus et sont facilement évoqués lors de discussion avec les locaux. Cependant nous n'avons pas connaissance de publication permettant de confirmer cette connaissance uniquement orale, excepté celle rapportant ce cas clinique (1).

Référence : (1) Mollier J, Piyaraly S, Fériot JP, Cadivel A, Houdon L, Flodrops H. Toxicité potentielle du jamblon immature et principales propriétés pharmacologiques connues. Arch Pediatr. 2011 Sep;18(9):1005-6.

25. Etat des lieux des intoxications au paracétamol au Maroc entre 2007 et 2011

O. El Bouazzi^{1,2}, N. Badrane¹, L. Alj¹, R. Bengueddour², M. Idrissi^{1,2}, R. Soulaymani-Bencheikh^{1,3}

(1) Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc, Rabat. (2) Faculté des sciences- Ibn Tofail, Kenitra. (3) Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat

Introduction : Le paracétamol est un analgésique et antipyrétique très utilisé, à l'échelle mondiale. L'intoxication médicamenteuse liée à la consommation de paracétamol est un vrai problème de santé publique. En France, le paracétamol représente 2 à 7% des intoxications.

Objectif : Etablir l'état des lieux des intoxications au paracétamol au Maroc, pour déterminer l'ampleur de ce type d'intoxication sur la santé de la population marocaine.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective d'une série de cas colligée au niveau de la banque de données du Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) entre 2007 et 2011.

Résultats : De 2007 à 2011, 522 cas d'exposition au paracétamol ont été notifiés au CAPM, ce qui représente 5,4 % des cas d'exposition à des médicaments reçus durant la même période. Parmi ceux-ci, 97 ont été déclarés à la pharmacovigilance, 99 au laboratoire et 326 à l'information toxicologique et à la toxicovigilance. La voie orale était la plus utilisée dans la circonstance volontaire suivie de la voie rectale qui prédomine dans la circonstance accidentelle chez les enfants. Dans notre série, les erreurs médicamenteuses (EM) liées au paracétamol chez les moins de 15 ans représentent 25% des EM ; les erreurs de médicament et les erreurs de dose sont les plus fréquentes ; 19% des EM étaient symptomatiques dont 60% étaient graves.

Conclusion : Au Maroc, les expositions au paracétamol sont de plus en plus fréquentes. Ceci est en rapport avec la dispensation du paracétamol qui est banalisée, de sa vente libre et du conditionnement qui dépasse la dose toxique. Ceci nécessite une sensibilisation de la population, sur les risques sanitaires liés à la consommation abusive du paracétamol et des professionnels de la santé, sur l'intérêt d'une bonne prise en charge du malade, basée sur la détermination de la concentration plasmatique du paracétamol, par méthodes analytiques quantitatives.

26. Un cas pédiatrique de piqure par épine de palmier Phoenix en Provence

H. Adam, M. Glaizal, L. Tichadou, M. Hayek-Lanthois, L. de Haro

CAP-TV, AP-HM, 13009 Marseille

Introduction : *Phoenix dactylifera* (vrai dattier) et *Phoenix canariensis* (faux dattier) sont des palmiers répandus sur le pourtour méditerranéen. Le Centre antipoison de Marseille est fréquemment confronté à des cas de piqûre par les épines de ces palmiers, lors d'accidents chez l'adulte comme chez l'enfant. En général assimilés à une effraction cutanée à risque uniquement infectieux, ces accidents sont assez peu suivis par les toxicologues cliniciens. Nous présentons ici un cas classique chez l'enfant, compliqué d'une arthrite du genou, qui montre que cet aspect atoxique est peut-être à reconsidérer.

Observation : Une fillette de 4,5 ans joue dans le jardin et se pique au genou avec une épine de palmier. Elle présente une douleur locale, un œdème inflammatoire et une impotence fonctionnelle intermittents. Après une désinfection locale, un traitement ambulatoire *per-os* est mis en place par anti-inflammatoire non stéroïdien et macrolide. Devant la persistance des symptômes une semaine après, elle consulte aux urgences pédiatriques. L'échographie montre un épanchement liquidien intra-articulaire, nécessitant une ponction : 20 mL de liquide trouble sont prélevés et mis en culture. La biologie montre un syndrome inflammatoire. L'enfant est alors hospitalisée 14 jours pour une immobilisation plâtrée et une antibiothérapie probabiliste par voie IV (Kefanol[®] + Fosfocyne[®]). La culture ne développe qu'à J17 un germe peu spécifique : *Bacillus sp.* Asymptomatique à J21, elle rentre à domicile avec un relais antibiotique oral d'un mois (Bactrim[®]). La consultation de contrôle et le bilan biologique à un mois sont normaux. Neuf mois après, survient un court épisode d'œdème douloureux du même genou. L'échographie montre un faible épanchement liquidien, sans syndrome inflammatoire, qui régresse spontanément en quelques jours, sans traitement. La consultation de contrôle à 1 an du premier incident s'avère sans particularité, mais un suivi annuel est indiqué jusqu'à la fin de la croissance.

Discussion : Tout comme la littérature médicale, les spécialistes ayant traité l'enfant n'évoquent pas la même physiopathologie pour cette synovite : certains privilégient l'hypothèse septique (infection décapitée par le traitement initial), d'autres évoquent un mécanisme inflammatoire entretenu par l'épine (signes locaux, apyrexie, résolution rapide, bacille aspécifique plutôt considéré comme une contamination). L'hypothèse de la présence à la surface des épines d'une substance responsable de l'inflammation a aussi été émise dans de rares cas de littérature.

Conclusion : Les blessures par épines de palmier sont fréquentes dans le sud de la France où ces plantes sont communes. Elles entraînent souvent une synovite, dont la prise en charge peut être longue et les complications handicapantes. Le mécanisme de ces atteintes est incertain.

27. Le cannabis chez les parents et les intoxications chez les enfants : que doit faire le médecin ?

F. Péliissier¹, J.C. Gallart¹, I. Claudet², L. Franchitto³, N. Franchitto¹

¹Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Toulouse, France ; ²Urgences pédiatriques, Toulouse, France ; ³Service Universitaire Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA), Toulouse, France

Introduction : Le cannabis, première substance illicite consommée en France, surtout par les jeunes adultes, peut exposer les enfants de tous âges, à une intoxication accidentelle par ingestion, que le produit soit sous forme de résine ou d'herbe. L'objectif principal était de s'intéresser à la pratique des médecins qui prennent en charge ces intoxications. En dehors du traitement médical, toute la difficulté réside dans la poursuite de la prise en charge, dont l'objectif ultime est la protection de l'enfant. L'enjeu est majeur, car le risque est vital, ce d'autant

plus que l'enfant est jeune. En l'absence de consensus sur la conduite à tenir, les auteurs proposent une revue des moyens à mettre en œuvre pour être en conformité avec les règles qui régissent l'exercice médical.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective en interrogeant le système d'information commun des Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV), ainsi que celui des urgences pédiatriques du Centre Hospitalier et Universitaire de Toulouse à la recherche de cas d'intoxication d'enfants par le cannabis, entre Janvier 2007 et Mars 2012.

Résultats: Douze (12) cas d'intoxication d'enfants au cannabis ont ainsi inclus. Les enfants étaient en majorité des filles (8 sur 12), d'âge moyen 17 mois. Des symptômes ont été rapportés pour 8 d'entre eux. La recherche de cannabinoïdes dans les urines du cannabis était positive dans 7 cas sur 12. Des toxiques sanguins n'ont été recherchés que chez 2 enfants. Un seul enfant n'a pas été hospitalisé ; pour les autres, la durée d'hospitalisation a été d'au moins 6 heures. L'évolution a été favorable dans tous les cas. Neuf (9) enfants sur 12 ont bénéficié d'un signalement administratif (contact avec la Protection Maternelle et Infantile, ou avec l'assistante sociale). Aucun enfant ne présentait de signes de maltraitance associé.

Conclusion: La méthode de recueil sous-estime probablement le nombre de cas d'intoxication, ce qui peut s'expliquer par une sous consultation d'un avis médical par les parents, au regard de l'illégalité de la consommation de cannabis. Les parents consommateurs de cannabis, ayant des enfants en bas âge, devraient être mieux informés sur les risques liés à l'ingestion accidentelle de cannabis. Il faut insister sur la nécessité d'une consultation médicale en urgence. De même, les professionnels de santé doivent être sensibilisés à ce type d'intoxication chez les enfants, pour un meilleur dépistage et une prise en charge qui dépasse les limites de l'exercice quotidien. Le signalement administratif nous paraît toujours indiqué, à la différence du signalement judiciaire, sauf si des signes cliniques de maltraitance sont associés.

28. Syndrome orellanien collectif : chronique d'une insuffisance rénale annoncée

E. Gomes, P. Boltz, E. Puskarczyk, J. Manel

Centre antipoison et de toxicovigilance, C.H.U. de Nancy, 54000 Nancy

Introduction : L'intoxication par cortinaires est rare, de diagnostic difficile et le risque rénal élevé. Le cas collectif que nous rapportons permet d'illustrer l'intérêt d'une prise en charge précoce et adaptée de tous les exposés.

Matériel et méthodes : Documentation et description du cas et de son suivi, revue de la littérature.

Cas clinique : Trois jours après la consommation de « girolles » lors d'un repas unique et commun avec ses parents, un enfant de 11 ans présente un tableau digestif fébrile depuis 24 h. Devant l'absence de validation de la cueillette par un mycologue, une myco-intoxication à syndrome long est évoquée, avec conseil donné au médecin de garde d'organiser d'une surveillance rénale attentive. La famille est laissée au domicile. A J6, l'altération de l'état général de la belle-mère motive une hospitalisation. Malgré le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (IRA) posé, le fils et le père ne sont hospitalisés qu'à J8. Rétrospectivement, les champignons sont reconnus sur photographies comme des cortinaires et l'interrogatoire rappelle des signes digestifs initiaux avec fébricule chez les adultes.

Résultats : L'altération biologique rénale simple (créatinine à $94 \mu\text{mol.L}^{-1}$ [Nle: $40-90 \mu\text{mol.L}^{-1}$]) de l'enfant contraste avec l'IRA oligoanurique de la belle-mère (nécrose tubulaire aiguë, sans atteinte glomérulaire, à la ponction-biopsie rénale à J8). Quatre séances d'hémodialyse entre J6 et J15 ont permis la normalisation de la fonction rénale. A tableau initial comparable, des séances d'hémodialyse pluri hebdomadaires sont toujours, un mois après le repas, chez le père.

Discussion : De sévérité corrélée à la précocité des symptômes, avec une sensibilité masculine plus marquée chez l'Homme et l'animal, le syndrome orellanien se caractérise par une tubulopathie retardée, d'évolution possible vers l'IRA puis l'insuffisance rénale chronique, dans 50 % des cas. Toxine dialysable, l'orellanine se fixe rapidement dans le tissu rénal. Elle est indétectable dans le plasma à J2-J3. Sa biotransformation génère un stress oxydant dose-dépendant, consommateur de glutathion et d'ascorbate. La chronologie et l'évolution du cas rapporté sont conformes à ces notions. A J3, épuration et antioxydants étaient hors délai mais le suivi rénal aurait permis un traitement symptomatique plus précoce, sans préjuger de l'évolution ; la prise en charge fut asynchrone et incohérente.

Conclusion : L'hypothèse mycotoxique doit être évoquée, y compris plusieurs jours après la consommation d'une cueillette non validée. Le traitement antitoxique n'a de sens qu'en cas de diagnostic lors de l'intervalle libre, tandis que la surveillance rénale doit être menée de façon systématique chez l'ensemble des exposés.

Bibliographie : Saviuc P. et coll. Néphrologie. 2001;22(4):167-173. Karlson-Stiber C. et coll. Toxicon. 2003 ;42(4):339-49.

29. Les intoxications médicamenteuses dans la région de Tadla-Azilal (Maroc) entre 1980 et 2008 : évolution et facteurs de risque

S. El Khaddam¹, N. Badrane², A. Khadmaoui¹, A. Soulaymani¹, R. Soulaymani^{3,4}

¹Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des Sciences. Université Ibn Tofail Kénitra ;

² Responsable de la gestion de la Base Nationale des cas d'intoxication médicamenteuses ; ³ Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc ; ⁴ Faculté de Médecine et de Pharmacie

Introduction et objectif : les intoxications médicamenteuses sont dues à l'ingestion accidentelle ou volontaire de médicaments. La voie orale demeure la voie d'exposition la plus utilisée. Le risque ou les conséquences dépendent de la quantité ingérée et de la nature des produits. L'objectif de cette étude a été de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des patients intoxiqués par des médicaments au niveau de la région de Tadla-Azilal au Maroc.

Matériels et méthodes : Notre étude concerne 1203 cas d'intoxication, notifiés au sein d'une structure sanitaire et déclarés au Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) par le biais de l'information toxicologique ainsi que les fiches de déclarations.

Résultats : les résultats de notre étude ont montré que l'âge moyen de la population intoxiquée était de 21,02±0,12 ans ; 68% des intoxiqués étaient de sexe féminin (sexe ratio 0,46, p<0,001). Les intoxications médicamenteuses sont survenues surtout (88%) ; p<0,001). En ce qui concerne les signes cliniques, 43% des patients avaient des troubles digestifs associés ou non à des signes neurologiques (32,5%), cardiovasculaires (11,9%), respiratoires (7,9%), neurovégétatifs (2,8%), cutanés (1%) ou rénaux (0,4%). La gravité des intoxications a été évaluée en utilisant le Poisoning severity score : 8,2% des cas étaient en classe I, 61,2% en classe II, 30,5% en classe III et 0,1% en classe IV. Les taux de létalité pour les classes de gravité III et IV à l'admission étaient respectivement de 1,8 % et 100%. Le taux de létalité générale est de 0,95% soit 18 décès sur l'ensemble des intoxiqués.

Conclusion : Au terme de cette étude, nous concluons que les intoxications par médicaments constituent un réel problème de santé publique. Pour maîtriser les facteurs de risque, des campagnes de sensibilisation et d'information du grand public doivent être organisées avec la participation de professionnels du système public.

30. Contribution à l'étude des effets reprotoxiques de deux fongicides très utilisés dans la région d'Annaba, chez le lapin mâle domestique

L. Mallem (1), F. Bououza (2)

(1) Faculté de médecine-Annaba, Algérie ; (2) Laboratoire de recherche d'écophysiologie animale, département de biologie, université Badji Mokhtar-Annaba. Algérie

Introduction : Le présent travail entre dans le cadre d'une étude de la réévaluation de la toxicité des fongicides les plus utilisés dans la région d'Annaba. Il porte sur les effets toxiques sur la reproduction du thiophanate-méthyle et du thirame, chez le lapin mâle domestique.

Méthode : Les produits ont été administrés par gavage, à des lapins pubères (n=20 ; 5 lapins/groupe) aux doses 50, 100 et 150 mg/kg/j, 5 jours/semaine, pendant 4 semaines pour le thiophanate-méthyle et de 20, 30 et 80 mg/kg/j pendant deux semaines, pour le thirame. A la fin du traitement et après sacrifice par décapitation, les testicules ont été prélevés et pesés ; la qualité et la quantité des spermatozoïdes ont été étudiés en suivant la méthode préconisée par l'OMS en 1993.

Résultats et discussion : Les résultats montrent une mortalité importante des animaux traités par le thirame : respectivement 20%, 30% et 80% pour des doses de 20, 30 et 80 mg/kg/j, tous les décès survenant pendant respectivement les 3, 8 et 14 premiers jours du traitement. Aucune mortalité n'a été observée chez les animaux traités par le thiophanate-méthyle. En revanche avec les deux fongicides, une diminution du poids des testicules a été observée. De même avec les deux produits des diminutions significatives de la concentration, de la mobilité et la vitesse des spermatozoïdes ont été observées. Une augmentation du pourcentage des spermatozoïdes malformés au niveau du flagelle a également été enregistrée, dans tous les groupes traités par des fongicides et surtout aux plus fortes doses. Les mécanismes possibles des effets toxiques testiculaires observés avec les deux fongicides sont discutés.

31. Les intoxications par « bolet » favorisent-elles les saignements digestifs ?

P. Saviuc¹, C. Pulce², A. Villa³, P. Harry⁴

¹ Centre de toxicovigilance de Grenoble, ² Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Lyon, ³ CAPTV de Paris, ⁴ CAPTV d'Angers

Contexte. Deux années de surveillance des intoxications par champignons ont permis de noter la présence de « saignements digestifs » (SD) d'apparence plus fréquente après la consommation de « bolets ». Le but de ce travail était de vérifier cette hypothèse.

Matériel et méthodes. Etude rétrospective à partir des cas enregistrés entre le 01/01/2010 et le 31/12/2011 dans

le système d'information (Sicap) des CAPTV français. Un cas est un patient qui a présenté un syndrome « résinoïdien » (vomissements ou diarrhée +/- retentissement hydro-électrolytique, hémodynamique ou rénal), à l'exclusion d'un autre syndrome mycotoxicologique. La présence de sueurs était un critère d'exclusion uniquement si celles-ci étaient accompagnées d'un autre signe muscarinique. La présence d'un SD a été définie par le codage d'un des items du thesaurus *symptômes* du Sicap (hématémèse, hémorragie intestinale/méléna) ou la présence dans les commentaires du dossier de : hémorragie, sang, sanglant, filet, trace, hématémèse, méléna ou leurs variations. L'exposition à un bolet a été définie à partir du codage d'un des items du thesaurus *produit* du Sicap (champignon non identifié à tubes, bolet, cèpe ou l'une des 20 espèces présente) ou la mention dans les commentaires du dossier de : bolet, cèpe, tube, tubule, pore, mousse ou leurs variations. Tous les dossiers avec SD ont été revus, et les doublons supprimés. Les cas d'imputabilité nulle ont été exclus (selon la méthode en cours, v5.5, 29/11/2011). L'association entre SD et ingestion de bolet a été estimée par le calcul de l'odds ratio (OR).

Résultats. Entre 2010 et 2011, 2096 intoxiqués répondaient à la définition de cas. Un saignement digestif a été identifié dans 32 cas. Il était caractérisé par la présence de sang/de filets de sang dans les vomissements (n=11), les selles (n=8) ou les 2 (n=3), par une hématémèse (n=4), une rectorragie (n=4) ou l'association des 2 (n=2). Un retentissement a été noté, diminution de l'hémoglobine (de 2 g/dL, n=2) et hypotension artérielle (n=2). Parmi les facteurs favorisants/explicatifs du SD, ont été relevés un antécédent de gastrite, une épigastrie connue en cours d'investigation, la mise en évidence au décours de l'intoxication d'une anite hémorroïdaire ou d'une colite ischémique, la mention d'efforts de vomissements (n=5) et la durée de la diarrhée (n=3). Un « bolet » a été identifié dans 991 cas. Parmi les 32 cas avec SD, la présence d'un « bolet » a été notée dans 30 cas, absorbé cru dans 3 cas. Un bolet Satan ou satanoïde était mentionné 12 fois. Dans les 2 derniers cas avec SD, il s'agissait d'un agaric jaunissant et d'une confusion avec un faux mousseron. L'association entre la consommation de bolet et la présence de SD a été calculée dans le tableau suivant :

Bolets			Autres espèces			OR	IC 95%	p
SD (n)	pas de SD (n)	% SD	SD (n)	pas de SD (n)	% SD			
30	961	3,0	2	1103	0,2	17,2	6,0-49,3	<0,001

SD : saignement digestif ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Conclusions. Dans cette étude, en présence d'un syndrome résinoïdien, le risque de présenter un saignement digestif est 17 fois plus élevé après la consommation de bolets (au sens large) qu'après la consommation d'une autre espèce. L'importance des vomissements, la durée de la diarrhée (intensité de l'irritation muqueuse) et la présence de bolets à pores rouges du groupe *Satanas* expliqueraient en grande partie ce risque.

32. *Trogia venenata*, un nouveau champignon toxique de Chine ?

P. Saviuc¹, C. Manenti¹, R. Garnier²

¹ Centre de toxicovigilance de Grenoble, ² Centre antipoison et de toxicovigilance de Paris

Contexte : Depuis 1978, des décès soudains et inexplicables (DSI) ont été signalés dans la province chinoise du Yunnan (SW de la Chine). L'hypothèse d'un lien avec la consommation de champignons a été soulevée¹. L'objectif est de relater l'investigation qui a été réalisée.

Matériel et méthodes : Recherche d'articles *in extenso*, de langue anglaise, à partir de PubMed (mots clés : Yunnan, sudden death, *Trogia*).

Résultats : Sept articles ont été identifiés²⁻⁷. Depuis 1978, 300 à 400 décès ont été rapportés^{1,3} :

- dans des villages ruraux, pauvres et reculés du Yunnan, situés entre 1800 et 2400 m d'altitude, durant la saison des pluies (de fin juin à début septembre) ;
- isolément ou le plus souvent en cluster au sein d'un même village ou d'une même famille (hors lien génétique), touchant des adultes d'âge moyen (39 ans, de 8 à 56)³, avec une sur-représentation de femmes (sexe ratio 1,8³), le plus souvent durant l'activité (hors sommeil) ;
- dans un tableau clinique d'allure cardiaque, avec des DSI pouvant survenir brutalement au milieu d'une conversation, sans prodromes, évoquant un trouble du rythme paroxystique. Cependant, dans près de 2/3 des cas, des signes ont précédé le DSI (palpitations, vertiges, perte de connaissance, dyspnée, douleurs abdominales... et rarement convulsions, coma). Des ECG ont montré un allongement du QT, chez des personnes qui sont finalement décédées ou chez leurs proches ; de même, les autopsies ont montré une prévalence élevée d'atteintes myocardiques polymorphes, chacune d'entre elles ne pouvant expliquer à elle seule le DSI, mais étant susceptible d'en favoriser la survenue.

L'investigation menée depuis 2005¹⁻² et la surveillance mise en place en 2006³ ont permis :

- d'éliminer les causes endémiques plus ou moins fréquentes de cardiopathie : maladie de Keshan (coxsackie + carence en sélénium), maladie arythmogène d'origine génétique, myocardite infectieuse... ;
- d'évoquer l'exposition de courte durée à un facteur de l'environnement : eau de torrent contaminée lors des

pluies par le lessivage du sol ; éventuel rôle du baryum ;

- d'impliquer la consommation d'un champignon non commercialisable (bolet et matsutaké sont vendus mais pas consommés), non décrit, ultérieurement dénommé *Trogia venenata*⁴.

Une contamination de cette espèce par du baryum a été éliminée⁵. Des 3 toxines isolées⁶, 2 ont montré une toxicité aiguë élevée (DL50 / souris : 70-80 mg/kg) et ont causé une hypoglycémie profonde (médiane 0,66 mmol/L) dans les 2 h après l'exposition, avec augmentation de marqueurs lipidiques⁷. L'une des toxines a été trouvée dans le sang cardiaque d'un cas. Faisant le parallèle avec l'hypoglycine (akee) qui bloque la β -oxydation des acides gras et induit une hypoglycémie sévère, les investigateurs ont pensé trouver l'explication des DSI. Parallèlement, 2 campagnes d'information ont sensibilisé les villageois à ne pas consommer de champignons, en 2006 de façon non spécifique et en 2008 en ciblant *T. venenata*. Elles ont été suivies, en 2009, d'une diminution de 73% du nombre de DSI qui sont survenus dans des villages auparavant non touchés (donc chez des individus non informés des risques) et d'une absence de cas en 2010 et 2011.

Conclusions : La responsabilité de *Trogia venenata* paraît établie, notamment du fait de la diminution des cas depuis les campagnes de prévention de 2006 et 2008. Des controverses persistent, notamment du fait de l'existence de décès sans consommation de *T. venenata*. Les liens entre toxines, mécanismes d'action et présentation clinique demande à être consolidés.

Références : 1-Stone R. *Science* 2010; 329:132-134. 2-Stone R. *Science* 2012; 335:1293. 3-Shi GQ *et al. PLoS One* 2012;7(5):e35894. 4-Yang ZL *et al. Mycol Prog* 2012. doi:10.1007/s11557-012-0809-y. 5-Zhang Y *et al. Appl Environ Microbiol* 2012; Oct 5. [Epub ahead of print].6-Zhou ZY *et al. Angew Chem Int Ed Engl* 2012;51(10):2368-7. 7-Shi G *et al. PLoS One* 2012;7(6):e38712.