

## MUSEUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

### 10 novembre 2006

Une journée scientifique sur les envenimations vipérines en Europe et leur traitement a été organisée par le Muséum National d'Histoire Naturelle et s'est tenue le 10 novembre 2006 à Paris. Cette journée a aussi permis la confrontation des expériences. Environ 1000 à 2000 envenimations vipérines surviennent chaque année en France (BON C. Clinical gradation viper envenomations ; venom toxicokinetics ; action of antivenoms), ce qui correspond à une incidence annuelle de l'ordre de 2 à 3% comme en Suisse (PETITE J. Viper bites: treat or ignore?) et en Suède (PERSSON H & KARLSON-STIBER C. Antivenom treatment in clinical practice, indications, dosage and administration).

- L'équipe d'Angers (HARRY P & GAMELIN L. Management of envenomed patients after viper bites in France) a rappelé les grands axes du traitement, et le constat de l'efficacité de l'administration d'une dose unique de sérum antivenin F(ab')<sub>2</sub> (Viperfav®) dans les grades II et III. Ces résultats déjà soulignés au Forum Urgences à Montpellier en 2005 (Infotox n° 22) ont montré une durée d'hospitalisation plus courte lors de l'administration précoce de Viperfav® (1,9 ± 1 jour si moins de 12 heures, 3 ± 2 jours si plus de 12 heures) et l'absence d'efficacité de l'antibiothérapie, de la corticothérapie et des HBPM (qui entraînent en revanche un risque significatif d'apparition d'hématomes et un allongement de la durée de séjour).

- Les auteurs suédois ont renouvelé en 1995 l'enquête annuelle sur les envenimations vipérines qu'ils avaient déjà réalisée en 1975 (KARLSON-STIBER C *et al.* A Nation wide study of 231 cases of *Vipera berus* bites during one year. Lessons to be learned). La comparaison des résultats a permis de constater dans ces 2 enquêtes un nombre identique d'envenimation et une gravité moindre des envenimations durant la 2<sup>e</sup> période : la fréquence des œdèmes extensifs impliquant le tronc est passée de 14 à 5% ; cette diminution de gravité peut être raisonnablement reliée, d'après les auteurs, à l'utilisation de sérum antivenimeux (Fab et F(ab')<sub>2</sub>). Par ailleurs, le délai de 2 heures au bout duquel l'absence de signes locaux et généraux traduit une absence d'envenimation a été confirmé dans cette étude.

D'après les travaux présentés et comme C. BON l'a souligné, il est apparu une efficacité des fragments F(ab')<sub>2</sub> supérieure à celle des fragments Fab, ce que laissait prévoir leur cinétique.

- L'apparition d'une neurotoxicité (ptosis, paralysie de nerfs crâniens) lors de l'envenimation par certaines vipères dans le Sud de la France a été reliée à *Vipera aspis aspis*, parfois à *Vipera ursinii*. *Vipera ursinii* est une vipère dont la répartition géographique est localisée aux départements 04 et 06 surtout, 83 et 84. L'écologie est venue au secours de la toxicologie. Luc DE HARO (Toxicity of

*Vipera ursinii*) a rapporté, à l'occasion d'une étude menée par le Ministère de l'Environnement entre 1994 et 1998, 8 cas d'envenimation par *Vipera ursinii*. La douleur initiale était comparable à celle d'une piqûre de guêpe ; elle était suivie quelques minutes plus tard par l'apparition d'un œdème local, jamais extensif ou compressif, qui disparaissait en quelques heures. Les douleurs ont diminué au bout d'un jour, et tous les symptômes ont disparu en 1 à 10 jours sans recours au sérum antivenimeux. Au total, la confirmation de la bénignité des morsures par *Vipera ursinii* est apportée ; les signes de neurotoxicité sont attribués à une confusion avec *Vipera aspis aspis*, elle aussi présente dans la région.

- *Bothrops lanceolatus* est le seul serpent venimeux de Martinique. L'envenimation conduit à l'apparition de signes locaux (douleurs, hémorragie aux points d'injection, phlyctènes pouvant être hémorragiques et œdèmes). La toxicité systémique traduit l'action coagulante du venin et se manifeste par des thromboses vasculaires de tous les organes mais principalement, malgré l'utilisation d'anticoagulants, par des thromboses cérébrales et myocardiques dans 30 à 40% des cas, qui grèvent le pronostic vital. Une thrombopénie est notée.

L'utilisation d'anticorps F(ab')<sub>2</sub> dans les 6 heures après la morsure a modifié le pronostic de cette envenimation puisque ni coagulopathie, ni thrombose, ni décès n'a été rapporté en 10 ans, alors que les effets secondaires (7%) étaient sensibles au traitement symptomatique. Le délai morsure/injection du sérum est l'élément pronostique déterminant. L'apparition récente de complications thrombotiques malgré l'utilisation du sérum antivenimeux a fait discuter une perte d'efficacité du sérum (vieillesse d'un sérum conçu 15 ans auparavant) (THOMAS L. *Bothrops lanceolatus* envenomations in Martinique).

## ETAT DE LA QUALITÉ DE L'AIR DANS LES LOGEMENTS FRANÇAIS : CAMPAGNE DE L'OQAI

L'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) a conduit une campagne nationale dans les logements sur la période octobre 2003-décembre 2005 visant à dresser un état de la qualité de l'air intérieur.

En effet, par rapport à l'air extérieur, il existe une spécificité de la pollution à l'intérieur des logements, qui s'exprime en particulier par la présence de certaines substances non observées à l'extérieur ou par des concentrations nettement plus importantes à l'intérieur.

Ces substances sont issues de produits de construction, de décoration, d'ameublement, d'entretien et de bricolage, des équipements de chauffage et de production d'eau chaude, de la présence humaine, des activités liées aux besoins essentiels (cuisine, hygiène, lavage) ou autres (tabagisme, utilisation de bougies, d'encens, cosmétiques, présence de plantes et d'animaux domestiques), de l'air extérieur...

Ce texte résume très brièvement le rapport d'étude de 165 pages : « Campagne nationale Logements. Etat de la qualité de l'air dans les logements français. Rapport final », accessible sur le site de l'OQAI : [http://kheops.champs.cstb.fr/oqai/userdata/documentation/document\\_133.pdf](http://kheops.champs.cstb.fr/oqai/userdata/documentation/document_133.pdf)

• **Méthodes.** Les paramètres ont été choisis en fonction de leur impact sur la qualité de l'air ou sur le confort, de leur dangerosité et de leur fréquence d'apparition : monoxyde de carbone, composés organiques volatils (COV), particules, radon, allergènes de chiens, de chats, d'acariens, rayonnements gamma, dioxyde de carbone, température relative, débit d'air. Quelques paramètres de confort ont été ajoutés.

Les données ont été recueillies dans 567 résidences principales (1612 individus enquêtés), tirées au sort, représentatives de la situation de 24 millions de résidences principales de France métropolitaine continentale, réparties sur 55 départements et 74 communes. Le recueil a duré 2 ans. Dans chaque logement, sur une durée d'une semaine, un mesurage a été réalisé à l'intérieur, dans les garages attenants lorsqu'ils existaient et à l'extérieur.

• **Résultats.** 45% des logements présentent des niveaux de concentrations très faibles pour l'ensemble des polluants mesurés. Selon le polluant, de 5 à 30% des logements présentent des valeurs nettement plus élevées que les concentrations trouvées en moyenne dans l'ensemble du parc. Une minorité de logement (9%) présente des concentrations très élevées pour plusieurs polluants simultanément.

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux 1 à 4, page 4.

#### COV

Les COV sont détectés dans 2,3% à 100% des logements selon les composés (acétaldéhyde, formaldéhyde, hexaldéhyde, toluène, m/p xylène). Le pourcentage des logements français ayant des teneurs en COV (hors éthers de glycol) plus élevées à l'intérieur du logement qu'à l'extérieur varie entre 68,4% (trichloréthylène) et 100% (formaldéhyde et hexaldéhyde).

Les aldéhydes sont parmi les molécules les plus fréquentes et les plus concentrées dans les logements. Ainsi ces composés sont observés dans 99,4 à 100% des logements selon les composés, l'acétaldéhyde, le formaldéhyde et l'hexaldéhyde étant observés dans tous les logements. Le formaldéhyde est le COV le plus abondant en masse dans les logements.

Les hydrocarbures sont fréquents, détectés dans 83 à 100% des logements, le toluène et le xylène étant observés dans tous les logements.

Les éthers de glycol sont relativement peu fréquents. Ils sont détectés dans 2,3 à 85% des logements selon les composés.

#### Monoxyde de carbone

En grande majorité, les niveaux de monoxyde de carbone sont voisins de zéro dans les différentes pièces des logements. Selon les pièces considérées, les maxima observés vont de 130 à 233 ppm sur 15 minutes, de 90 à 174 ppm sur 30 minutes, de 53 à

120 ppm sur 1 heure, de 31 à 36 ppm sur 8 heures, les pièces de service (cuisines, salles de bain, WC) présentant les maxima les plus élevés sur 15 min, 30 min et 1 h.

#### Polluants biologiques

50% des logements ont des teneurs en allergènes de chats et de chiens supérieures à la limite de quantification.

#### Paramètres physiques

50% des logements ont des teneurs en particules supérieures à 19,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les  $\text{PM}_{2,5}$  et à 31,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les  $\text{PM}_{10}$ .

50% des logements présentent des teneurs en radon supérieures à 31  $\text{Bq}/\text{m}^3$  dans les pièces de sommeil et inférieures à 33  $\text{Bq}/\text{m}^3$  dans les autres pièces.

#### Paramètres de confort

La température et l'humidité relative dépassent respectivement 21°C et 49% dans 50% des logements ; elles dépassent respectivement 25°C et 64% dans 95% des logements.

• **Discussion.** Cette étude constitue la première référence disponible sur la qualité de l'air intérieur du parc de logements en France et ne peut être de ce fait comparée à une situation antérieure. Elle montre néanmoins des niveaux similaires à ceux déjà mis en évidence dans quelques études ponctuelles en France et dans des enquêtes internationales de grande envergure.

Hormis le cas du radon et de l'amiante, il n'existe pas en France de valeurs guides permettant de quantifier le nombre de logements dépassant des niveaux de concentration pouvant entraîner des effets sur la santé. En ce qui concerne le radon, seuls 0,7% des logements ont une valeur comprise entre 400 et 1000  $\text{Bq}/\text{m}^3$  et 0,2% des logements ont une valeur supérieure à 1000  $\text{Bq}/\text{m}^3$  (valeurs impliquant, dans les établissements recevant du public, respectivement des actions correctives simples et des actions correctives impératives).

Selon les composés, un nombre plus ou moins important de logements dépasse les rares valeurs de recommandations comparables, disponibles à l'étranger. Cela concerne principalement :

- le formaldéhyde pour lequel 22% des logements présentent des concentrations supérieures à 30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (valeur maximale proposée dans le cadre du projet européen INDEX). Cette recommandation d'une valeur de 30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  est complétée d'un objectif à atteindre d'une valeur aussi basse que raisonnablement possible (principe ALARA). Cette logique conduirait à un pourcentage plus important de logements concernés ;

- le monoxyde de carbone pour lequel 2 à 6,5% des logements, selon les durées de mesure, présentent des concentrations supérieures aux valeurs recommandées (OMS) ;

- les allergènes d'acariens pour lesquels 50% des logements dépassent la valeur seuil de sensibilisation de 2  $\mu\text{g}/\text{g}$  de poussière à partir de laquelle il a été montré un risque pour certaines personnes de produire des anticorps de l'allergie.

NATHALIE FOUILHÉ SAM-LAÏ, Grenoble

**Tableaux 1 à 4. Concentrations (médiane et 95<sup>e</sup> percentile) de composés organiques volatils (COV ; tab. 1), de monoxyde de carbone (tab. 2), de polluants biologiques (tab. 3) et physiques (tab. 4) dans l'air intérieur (différentes pièces et garages) et l'air extérieur.**

1. COV	unités	intérieur		extérieur		garage	
		médiane	95 <sup>e</sup> percent	médiane	95 <sup>e</sup> percent	médiane	95 <sup>e</sup> percent
acétaldéhyde	µg/m <sup>3</sup>	11,6*	30,0**	1,3	3,0	-	-
acroléine	µg/m <sup>3</sup>	1,1	3,4	< 0,3	0,5	-	-
formaldéhyde	µg/m <sup>3</sup>	19,6	46,7	1,9	3,6	-	-
hexaldéhyde	µg/m <sup>3</sup>	13,6	50,2	0,5	1,4	-	-
benzène	µg/m <sup>3</sup>	2,1	7,2	< 1,1	2,9	-	-
1,4-dichlorobenzène	µg/m <sup>3</sup>	4,2	150,5	1,8	4,3	2,2	19,1
éthylbenzène	µg/m <sup>3</sup>	2,3	15,0	1,0	2,7	18,	137,2
n-décane	µg/m <sup>3</sup>	5,3	56,2	1,9	6,5	10,8	217,9
n-undécane	µg/m <sup>3</sup>	6,2	75,6	1,8	7,1	8,6	107,4
styrène	µg/m <sup>3</sup>	1,0	2,7	0,4	0,8	1,2	9,4
tétrachloréthylène	µg/m <sup>3</sup>	1,4	7,4	< 1,2	4,0	< 1,2	2,6
toluène	µg/m <sup>3</sup>	12,2	86,7	3,5	13,0	110,4	691,7
trichloréthylène	µg/m <sup>3</sup>	1,0	7,4	< 1,0	2,3	< 1,0	12,9
1,2,4-triméthylbenzène	µg/m <sup>3</sup>	4,1	21,3	1,4	4,1	18,7	153,0
m/p-xylène	µg/m <sup>3</sup>	5,6	42,3	2,4	7,2	58,9	476,8
o-xylène	µg/m <sup>3</sup>	2,3	14,7	1,1	2,7	20,8	167,0
2-butoxyéthanol	µg/m <sup>3</sup>	1,6	10,4	< 0,4	< 1,5	< 0,4	2,7
2-butoxy-éthylacétate	µg/m <sup>3</sup>	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3	< 0,3
1-méthoxy-2-propanol	µg/m <sup>3</sup>	1,9	17,8	< 0,5	< 1,8	< 0,5	9,2
1-méthoxy-2-propylacétate	µg/m <sup>3</sup>	< 0,7	2,3	< 0,7	< 0,7	< 0,7	< 2,2

2. Monoxyde de carbone	unité	pièce de vie		pièce de service		pièce non habitable	
		médiane	95 <sup>e</sup> percent	médiane	95 <sup>e</sup> percent	médiane	95 <sup>e</sup> percent
15 minutes	ppm	3,0	15,3	6,0	38,7	4,0	72,7
30 minutes	ppm	2,8	14,3	5,0	27,8	3,5	39,5
1 heure	ppm	2,0	13,2	3,7	21,8	3,3	31,4
8 heures	ppm	0,4	5,9	1,2	5,8	0,5	10,8

3. Polluants biologiques	unité	séjour		matelas	
		médiane	95 <sup>e</sup> percent	médiane	95 <sup>e</sup> percent
allergènes chats	ng/m <sup>3</sup>	< 0,18	2,8	-	-
allergènes chiens	ng/m <sup>3</sup>	< 1,02	1,8	-	-
allergènes acariens Der f1	µg/g	-	-	2,2	86,3
allergènes acariens Der f2	µg/g	-	-	1,6	36,5

4. Polluants physiques	unité	séjour		chambres		autres pièces	
		médiane	95 <sup>e</sup> percent	médiane	95 <sup>e</sup> percent	médiane	95 <sup>e</sup> percent
PM <sub>2,5</sub>	µg/m <sup>3</sup>	31,3	182,4	-	-	-	-
PM <sub>10</sub>	µg/m <sup>3</sup>	19,1	132,9	-	-	-	-
radon	Bq/m <sup>3</sup>	-	-	31	220***	33	194***
gamma	µSv/h	0,062	0,122	-	-	-	-

\* : 50% des logements ont une concentration d'acétaldéhyde de moins de 11,6 µg/m<sup>3</sup> ; 50% des logements dépassent cette valeur ;

\*\* : 95% des logements ont une concentration d'acétaldéhyde de moins de 30,0 µg/m<sup>3</sup> ; 5% des logements dépassent cette valeur ;

\*\*\* : après correction des variations saisonnières.

## NOTES DE LECTURE

• **Argyrie de contact.** Une récente publication de dermatologues britanniques (GRIFFITHS MR *et al*, *Br J Dermatol* 2006; 154: 1074-1075) rapporte le cas d'un homme de 71 ans, consultant pour l'apparition de lésions gris bleuâtre du gland et de la face interne du prépuce. La biopsie d'une de ces lésions a montré une fine couche d'un pigment amorphe immédiatement sous l'épiderme. Un examen au microscope électronique a démontré que les granules pigmentés étaient constitués d'argent.

L'interrogatoire de l'intéressé a révélé qu'il avait des balanites à répétition depuis 15 ans et qu'il les traitait à la sulfadiazine argentique (Flammazine®). Ce cas d'argyrie de contact résultant de traitements par la Flammazine® n'est pas le premier publié (FISCHER NM *et al*, *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 730-732 ; PAYNE CM *et al*, *Lancet* 1992; 340: 126), mais c'est le seul rapporté avec cette localisation.

• **Cancer de la prostate chez les professionnels exposés aux pesticides.** Plusieurs études épidémiologiques récentes indiquent un excès de risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs.

Une équipe belge (VAN MAELE-FABRY G *et al*, *Cancer Causes Control* 2006; 17: 353-373) vient de publier la méta-analyse de 16 études de cohortes évaluant le risque de ce cancer chez les travailleurs impliqués dans la production de pesticides. Elle montre un risque relatif de 1,28 de cancer de la prostate lié à l'exposition aux pesticides ; cette élévation est statistiquement significative (IC 95% : 1,05-1,58). Une augmentation du risque a également été observée avec chaque type de pesticides examiné (organochlorés, chloroacétanilides, triazines, nématicides halogénés, phytohormones de synthèse) mais elle n'était statistiquement significative que dans des cohortes de travailleurs exposés à des phytohormones de synthèse potentiellement contaminées par des polychlorodibenzodioxines et des polychlorodibenzofuranes. Des augmentations du risque de cancer de la prostate ont également été mises en évidence dans d'autres groupes de travailleurs exposés à des pesticides (agriculteurs, applicateurs de produits phytosanitaires). Elles sont du même ordre de grandeur que celle rapportée ici.

• **Cancers chez les pompiers.** La méta-analyse de 32 études épidémiologiques évaluant le risque de cancer chez les pompiers indique des excès de risque significatifs de lymphomes non-hodgkiniens (risque estimé [RE] = 1,51 ; IC 95% : 1,31-1,73), de myélome (RE : 1,53 ; IC 95% : 1,21-1,94), de cancer de la prostate (RE : 1,28 ; IC 95% : 1,15-1,43) et des cancers du testicule (RE : 2,02 ; IC 95% : 1,30-3,13). Dans plusieurs des études analysées, les risques de myélome ou de cancer testiculaire augmentaient avec la durée de l'exposition. L'hypothèse faite par les auteurs est que les fumées d'incendie et les suies sont à l'origine de ces excès de risque (LE MASTERS GK *et al*, *J Occup Environ Med* 2006; 48: 1189-2202).

• **Tungstène, nickel et nanoparticules.** Le chromage électrolytique est l'un des principaux modes de protection des surfaces contre la corrosion. Il est très largement utilisé mais il expose les opérateurs qui le mettent en œuvre au chrome hexavalent. Celui-ci est un agent fortement irritant, sensibilisant et surtout cancérigène, ce qui engage à rechercher des alternatives. L'une des principales voies explorées est la substitution du chromage par des dépôts de nanoparticules de tungstène et de nickel (FRAZER L, *Environ Health Perspect* 2006; 114: A482-A485). Le tungstène et le nickel sont, de fait, des éléments toxicologiquement moins préoccupants que le chrome hexavalent quand ils sont sous forme microparticulaire, mais qu'en est-il dans cette nouvelle présentation, nanoparticulaire ?

• **Revue des effets de la créatine.** La créatine est un ingrédient présent dans de très nombreuses préparations de compléments alimentaires, en particulier quand ils sont destinés à des sportifs. Un récent article (SHAO A & HATCHOCK JN. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45: 242-251) fait la revue des données toxicologiques humaines disponibles sur cette substance et conclut à l'absence de risque lorsque la prise quotidienne ne dépasse pas 5 grammes. Des doses beaucoup plus importantes ont également été consommées sans produire d'effet nocif. Cependant, les données disponibles au-delà de

5 g/j sont insuffisantes pour établir la sécurité de prises répétées pendant de longues périodes.

• **Formaldéhyde et air intérieur.** Une étude métrologique conduite dans 96 logements de la ville de Québec a montré que la moyenne géométrique de la concentration atmosphérique de formaldéhyde y était de 29,5 µg/m<sup>3</sup> (9,6 à 90 µg/m<sup>3</sup>). La pollution de l'air intérieur par le formaldéhyde était négativement corrélée à la vitesse de renouvellement de l'air ; elle était plus marquée quand les appartements contenaient des meubles en bois ou en résine mélamine-formol neufs et/ou quand des travaux de peinture ou de vernissage y avaient été réalisés au cours des 12 mois précédents (GILBERT NL *et al*, *Environ Res* 2006; 102: 1-8). Cette étude indique que la pollution de l'air intérieur par le formaldéhyde est, à Québec, du même niveau que celle rapportée dans d'autres pays développés (dont la France) et que la meilleure façon d'y remédier est d'augmenter le renouvellement d'air, par exemple en ouvrant périodiquement les fenêtres.

• **Lessives en capsules et atteintes oculaires.** Les centres antipoison sont particulièrement attentifs aux intoxications par les produits de lavage conditionnés en capsules. Ces conditionnements sont, en effet, souvent responsables d'accidents chez des enfants en raison de leur contact agréable et de leurs couleurs vives. Plusieurs centres antipoison européens ont publié des séries de cas d'ingestion, certains avec des complications sévères. Globalement cependant, il n'y a pas de preuve d'une plus grande gravité des accidents quand les lessives sont conditionnées en capsules, mais ils semblent plus fréquents.

Des ophtalmologistes britanniques viennent de rapporter un autre type d'accident imputable à ce conditionnement des lessives pour laver le linge (FAYERS T *et al*, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 46: 250-251). Une série de 6 cas de projection oculaire de la lessive a été observée chez des enfants de moins de 5 ans ; dans tous les cas, la projection a résulté d'une manipulation de la capsule entraînant son explosion : les lésions produites étaient généralement bénignes : hyperhémie conjonctivale dans tous les cas, œdème palpébral dans trois cas et kératite superficielle dans un cas . Une décontamination précoce et un traitement symptomatique ont permis une guérison complète en moins d'une semaine de tous les enfants. Comme pour les ingestions, c'est plutôt la fréquence que la gravité de ces accidents qui préoccupe les pédiatres.

• **Arsenic et mort *in utero*.** Une nouvelle étude conduite au Bengale confirme que l'exposition à l'arsenic pendant la grossesse augmente le risque de mort *in utero* (VON EHRENSTEIN *et al*, *Am J Epidemiol* 2006; 163: 662-669). Dans une série de 202 grossesses, le risque relatif de mort *in utero* était de 6,07 (IC 95% : 1,54-24,00) si la concentration d'arsenic dans l'eau de boisson était d'au moins 200 µg/L.

• **Cadmium et indicateurs d'atteinte rénale.** Le principal organe-cible du cadmium est le rein. Le métal induit des atteintes tubulaires et glomérulaires

qui apparaissent au-delà d'une certaine dose interne. Le cadmium urinaire est un bon indicateur de cette dose interne et, en particulier, de la charge rénale. La métallothionéine est une protéine de faible poids moléculaire ; son excrétion urinaire est donc augmentée en cas de lésion tubulaire proximale. Par ailleurs, cette protéine est impliquée dans le transport du cadmium ; sa synthèse est augmentée en cas d'intoxication par ce métal.

Une étude récente (CHEN L *et al*, *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 93-99) a examiné les corrélations entre la concentration urinaire de cadmium (CdU) d'une part, les excrétions urinaires d'albumine (indicateur d'une atteinte glomérulaire), de  $\beta$ 2-microglobuline et de N-acétylglucosaminidase (indicateurs d'une atteinte tubulaire), et de métallothionéine d'autre part, chez 114 salariés d'une usine chinoise, dont 85 étaient exposés au cadmium.

Les concentrations critiques de CdU pour chacun de ces indicateurs d'effets précoces ont été déterminées en utilisant la méthode de la benchmark dose (BMD). Les CdU entraînant une élévation des différents indicateurs d'effets, chez au moins 10% des sujets (BMD<sub>10</sub>) étaient respectivement de 2,7  $\mu$ g/g de créatinine pour la N-acétylglucosaminidase, 3,1  $\mu$ g/g de créatinine pour la métallothionéine, 3,4  $\mu$ g/g de créatinine pour la  $\beta$ 2-microglobuline et 4,2  $\mu$ g/g de créatinine pour l'albumine. Cette étude confirme que l'enzymurie (N-acétylglucosaminidasurie, ici) est l'indicateur le plus sensible de l'atteinte tubulaire rénale. En pratique cependant, du fait de fréquents faux positifs, l'enzymurie n'est pas un indicateur utile pour la surveillance individuelle des personnes exposées au cadmium. La  $\beta$ 2-microglobulinurie a l'inconvénient de n'être pas toujours fiable sur le terrain, car la protéine est instable lorsque les urines ont un pH acide (< 5,5). La métallothionéine apparaît donc comme un indicateur de choix de l'atteinte tubulaire ; une comparaison avec les autres candidats potentiels (retinol-binding protein,  $\alpha$ 1-microglobuline) est souhaitable. La surveillance de la fonction tubulaire devrait toujours être couplée à celles de la cadmiurie et d'une protéinurie glomérulaire. La glomérulopathie de l'intoxication par le cadmium semble apparaître pour une dose interne un peu supérieure à celle induisant une tubulopathie proximale.

#### • **Phtalates et anomalie du spermogramme.**

Dans une étude cas témoin (HAUSER R *et al*, *Epidemiology* 2006; 17: 682-691), les métabolites urinaires des phtalates de dibutyle, de butylhexyle, de diméthyle, de diéthyle et de diéthylhexyle ont été mesurés dans les urines de 463 hommes. Les résultats de ceux qui avaient une oligospermie, une asthénospermie ou une tératospermie ont été comparés à ceux dont le spermogramme était normal (210). Il existait une corrélation (après ajustement sur l'âge, le tabagisme et la durée de l'abstinence avant l'obtention de l'échantillon de sperme) entre la concentration urinaire de phtalate de monobutyle (métabolite des phtalates de dibutyle et de butylhexyle) d'une part, et les amplitudes de l'oligospermie et de l'asthénospermie d'autre part. Il n'y avait aucune liaison entre les caractéristiques de la qualité du sperme et les concentrations urinaires

des métabolites des phtalates de diméthyle, diéthyle et de diéthylhexyle.

• **Di-isobutylphtalate et malformation fœtale.** Le di-isobutylphtalate (DnBP) a été classé dans la catégorie 2 des agents toxiques pour le développement fœtal par la 28<sup>e</sup> adaptation au progrès technique, en raison de ses effets tératogènes dans plusieurs espèces animales. Les préparations en contenant au moins 0,5% sont interdites à la vente au public et elles doivent porter sur leur étiquetage le pictogramme toxique et la phrase de risque indiquant le risque d'effet néfaste pendant la grossesse. En conséquence, beaucoup d'industriels ont choisi de supprimer cet agent de leurs produits commerciaux. L'agent de substitution qui a souvent été choisi est le di-isobutylphtalate (DiBP) parce qu'il est physiquement et chimiquement très proche et qu'il n'est pas classé parmi les substances dangereuses dans l'Union Européenne. Cette absence de classement n'indiquait hélas pas l'absence de danger mais celle d'information toxicologique concernant le DiBP. Une récente étude de l'équipe de l'INRS (SAILLENFAIT AM *et al*, *Toxicol Lett* 2006; 165: 39-46) montre que l'administration de 250, 500, 750 ou 1000 mg/kg/j à des souris du 6<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de la gestation a produit des résorptions fœtales et des malformations dans les portées, à partir de 750 mg/kg.

• **Dopaminergiques et valvulopathie.** Depuis le début de cette décennie, plusieurs études et rapports de cas ont signalé une association entre le traitement prolongé par des agonistes dopaminergiques et l'apparition d'insuffisance valvulaire cardiaque (BASEMAN DG *et al*, *Neurology* 2004; 63: 301-304 ; FLOWERS CM *et al*, *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 730-731 ; HORVATH J *et al*, *Mov Disord* 2004; 19: 656-662 ; PINERO A *et al*, *N Engl J Med* 2005; 353: 1976-1977 ; PRITCHETT AM *et al*, *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1280-1286 ; SENATRICE J *et al*, *Cardiol Rev* 2002; 10: 334-336 ; VAN CAMP G *et al*, *Neurology* 2003; 61: 859-861 ; VAN CAMP G *et al*, *Lancet* 2004; 363: 1179-1183). C'est ce que confirment deux études récentes.

La première (SCHADE R *et al*, *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38) est une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de 11 417 personnes âgées de 40 à 80 ans et traitées pour une maladie de Parkinson ou un syndrome parkinsonien, entre 1988 et 2005. Chacun des 31 cas d'insuffisance valvulaire acquise pendant cette période a été apparié sur l'âge, le sexe et l'année d'entrée dans la cohorte à plusieurs témoins (jusqu'à 25 par sujet). Le risque d'insuffisance valvulaire était significativement associé à la prise de pergolide (RR = 7,1 ; IC 95% = 2,3-22,3) et à celle de cabergoline (RR = 4,9 ; IC 95% = 1,5-15,6), mais pas à la prise d'autres antiparkinsoniens.

Dans une cohorte italienne de 155 patients traités par des agonistes dopaminergiques, l'examen échocardiographique a montré des signes d'insuffisance valvulaire chez 23,4% de ceux qui étaient traités par pergolide (64), chez 28,4% de ceux qui prenaient de la cabergoline (49) ; chez aucun des patients traités par des agonistes dopaminergiques qui n'étaient pas des dérivés de l'ergot de seigle (42) et chez 5,6% des témoins (90).

Les personnes qui avaient les atteintes valvulaires les plus sévères avaient reçu une dose cumulée de pergolide ou de cabergoline significativement plus élevée que celles qui avaient une insuffisance moins grave (ZANETTI R *et al*, *N Engl J Med* 2007; 356: 39-46).

• **Plomb et effets neurotoxiques.** Plusieurs études épidémiologiques récentes ont montré que l'exposition post natale au plomb avait des effets neurotoxiques centraux sans seuil chez l'enfant et que l'augmentation de 100 µg/L de la plombémie s'accompagnait d'une perte selon les études de 1 à 5 points du quotient intellectuel, cet effet semblant plus marqué lorsque la plombémie était inférieure à 100 µg/L (l'amplitude de la perte étant plus grande en deçà de 100 µg/L qu'au-delà). Chez l'adulte, les données disponibles sont beaucoup moins nombreuses et il n'y a pas de preuve d'effets lorsque la plombémie est inférieure à 400 µg/L. C'est pourquoi l'article publié par une équipe américano-coréenne (SCHWARTZ BS *et al*, *Epidemiology* 2005; 16: 106-113) est particulièrement intéressant. Dans une cohorte de 576 travailleurs actuellement ou anciennement exposés au plomb, ils ont montré des altérations des fonctions supérieures pour des plombémies inférieures à 400 µg/L. La plombémie des sujets étudiés était comprise entre 40 et 760 µg/L (m = 314 µg/L). Une augmentation de 210 à 400 µg/L de la plombémie (soit du 25<sup>e</sup> au 75<sup>e</sup> percentile de la distribution) s'accompagnait d'altérations des performances dans divers tests psychométriques, en particulier ceux mesurant les fonctions exécutives (-5 à -12,8% selon les tests) et la dextérité manuelle (-9 à -15,6%, selon les tests).

• **ISRS et malformations.** Un effet tératogène de la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (toutes molécules confondues) a été recherché dans une cohorte de 1 051 femmes danoises qui avaient eu une prescription d'au moins un de ces médicaments entre le 30<sup>ème</sup> jour avant la conception et la fin du premier trimestre de la grossesse ; 453 d'entre elles avaient eu cette prescription pendant le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> mois de la grossesse. Le groupe témoin était constitué de 150 780 femmes sans prescription d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine entre le 30<sup>ème</sup> jour avant la conception et la fin de la grossesse (WOGELIUS P *et al*. *Epidemiology* 2006 ; 17 : 701-704).

Les femmes du groupe témoin ont donné naissance à 5 112 enfants porteurs de malformations (3,4%). Les 1 051 femmes exposées ont eu 51 enfants malformés (4,9%). L'excès de risque est significatif : RR = 1,34 (IC 95% : 1,00-1,79). Les 453 femmes qui avaient eu la prescription pendant le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> mois de leur grossesse ont eu 31 enfants malformés (6,8% : RR = 1,84 ; IC 95% : 1,25-2,71). Le fait que l'excès de risque soit plus élevé pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois de la grossesse est en faveur d'un lien causal car cette période est celle de la plus grande partie de l'organogenèse. Les malformations plus fréquemment observées chez les exposés que chez les témoins étaient cardiovasculaires, osseuses ou musculaires et digestives. Les faibles effectifs concernés n'ont pas permis d'incriminer une molécule particulière.

• **Téléphone portable et tumeur cérébrale.** La méta-analyse de 12 études épidémiologiques de la liaison entre utilisation de téléphone portable et tumeur cérébrale a récemment été publiée (LAHKOLA A *et al*, *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 171-177). Elle ne montre pas d'excès de risque lié à l'utilisation pendant au moins 5 ans d'un téléphone mobile, ni pour les tumeurs tous types confondus (odds ratio (OR) : 0,98), ni pour les gliomes (OR : 0,96), les méningiomes (OR : 0,87) ou les neurinomes de l'acoustique (OR : 1,07 ; IC 95% : 0,89-1,30).

• **Doses de pralidoxime.** Une étude indienne a comparé l'efficacité de deux protocoles d'administration du pralidoxime pour le traitement de l'intoxication aiguë par des insecticides organophosphorés sur une série de 200 patients pris en charge dans un seul hôpital entre mai 2000 et juin 2003 (PAWAR KS *et al*. *Lancet* 2006; 368: 2136-2141). Les patients étaient tous ceux reçus par l'hôpital pendant la période considérée, à l'exclusion de ceux qui avaient moins de 12 ans, ou qui étaient atteints d'une maladie chronique, des femmes enceintes, des patients pris en charge plus de 24 heures après l'exposition et des cas nécessitant une réanimation intensive dès la prise en charge (ceux-ci étaient dirigés vers un autre hôpital). Les 200 cas sélectionnés avaient donc tous une intoxication de gravité moyenne, initialement.

Tous les malades ont été traités symptomatiquement et ont reçu de l'atropine à des doses ajustées sur les manifestations cliniques de l'intoxication. Deux groupes ont été constitués par tirage au sort : le premier a reçu une dose de charge de pralidoxime de 2 g en 30 minutes puis 1 g toutes les 4 heures, pendant 48 heures ; le second a reçu la même dose de charge, mais ensuite, 1 g de pralidoxime par heure en perfusion continue.

Les patients du deuxième groupe ont reçu significativement moins d'atropine au cours des 24 premières heures que ceux du groupe 1 (médianes : 6 et 30 mg ; p < 0,0001), ont été moins fréquemment intubés (64% et 88%), et ont eu une assistance ventilatoire d'une durée significativement plus courte (médianes : 10 et 5 jours ; p < 0,0001).

• **Plombémie et consommation de gibiers.** Chacun ses problèmes. Au Groenland, le principal déterminant de la plombémie est la consommation de gibier et plus spécifiquement celle d'oiseaux sauvages. Dans une récente étude (JOHANSEN P *et al*, *Environ Pollution* 2006; 142: 93-97), la plombémie moyenne des hommes adultes ne consommant pas d'oiseaux était de 15 µg/L. Elle était en moyenne de 128 µg/L et au maximum de 221 µg/L chez les gros consommateurs de gibiers. Il existait une corrélation entre la plombémie et la fréquence des repas pendant lesquels des oiseaux étaient consommés. Il y a aussi une variation saisonnière de la plombémie au Groenland : elle est maximale au milieu de l'hiver, quand la consommation de gibier est la plus fréquente.

• **Terres agricoles contaminées par l'arsenic et le plomb.** Aux Etats-Unis, en raison de l'urbanisation rapidement croissante, des terres agricoles sont de plus en plus souvent reconverties en terrains

(suite en page centrale [page 9])

## AGENDA

• **EAPCCT, 1-4 mai 2007, Athènes, 27<sup>e</sup> congrès international de l'European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists**

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

• **Urgences 2007, 30 mai-1<sup>er</sup> juin 2007, Paris**

Thèmes : Intoxication par produits domestiques

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

• **ARET, 4-5 juin 2007, Maisons-Alfort, colloque de l'Association pour la Recherche en Toxicologie**

Thèmes :

Toxicocinétique des xénobiotiques dans l'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement

Contact : <http://www.aret.asso.fr/arcol07.htm>

• **SFTA, 6-8 juin 2007, Paris, 15<sup>e</sup> congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique**

Thèmes :

- Toxicologie hospitalière

- Toxicologie professionnelle et environnementale

- Toxicologie judiciaire (soumission chimique)

Contact : <http://acsetis.com/projets/toxlab/>

• **CORATA-IBS, 7-8 juin 2007, Paris, 24<sup>e</sup> colloque sur les Actualités en Immunoanalyse & Biologie Spécialisée**

Thèmes :

Toxicologie d'urgence (dépistage des drogues)

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

• **ICT, 15-19 juillet 2007, Montréal, 11<sup>th</sup> International Congress of Toxicology**

Thèmes :

La toxicologie, la découverte au service de la société

Contact : <http://www.ict2007.org/>

• **SFTG, 15-19 septembre 2007, Toulouse, Forum de la Société Française de Toxicologie Génétique**

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

• **SPTC, 27-28 septembre 2007, Rennes, Colloque de la Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire**

Thème :

Le stress environnemental : approches cellulaires et moléculaires

Contact : <http://sptc.free.fr/Congres/Home.htm>

• **SFT, 25-26 octobre 2007, Montpellier, Congrès annuel de la Société Française de Toxicologie**

Thème :

Alertes toxicologiques récentes : additifs, adjuvants, excipients et impuretés

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

• **STC, 29-30 novembre 2007, Bordeaux, 45<sup>e</sup> Congrès de la Société de Toxicologie Clinique**

Contact : [Daniel.poisot@chu-bordeaux.fr](mailto:Daniel.poisot@chu-bordeaux.fr)

• Le **centre national de toxicologie (CENATOX)** demande d'insérer l'annonce du 4<sup>e</sup> congrès de la Société cubaine de toxicologie, à La Havane, du 4 au 7 décembre 2007.

Contact : [Dr P. Fleites, pfleites@infomed.sld.cu](mailto:Dr.P.Fleites@infomed.sld.cu)

## VIE DE LA SOCIÉTÉ

### ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2006

L'AG ordinaire de la STC s'est déroulée le 23 novembre 2006 à Angers. Les rapports moral et financier ont été adoptés. Six nouvelles candidatures ont été acceptées ; 4 membres du bureau ont été élus/réélus : P. HANTSON, L. de HARO L, M. MATHIEU M et P. NISSE.

• **Que s'est-il passé en 2006.** L'année a été marquée par la participation de la STC à Urgences 2006 (conférences et de communications libres). La STC est toujours associée au JEUR (V. DANIEL en est le rédacteur adjoint) ; un cahier de formation continue sur les antidotes a été publié par la STC. *Infotox* poursuit sa route ; la maintenance du site Web a été revue.

V. DANIEL informe de la naissance prochaine d'un journal électronique de Toxicologie dirigé par Jacques DESCOTES (Lyon ; <http://www.jtox.fr>). La FFTox (Fédération Française de Toxicologie) n'a pas réussi à mettre sur pieds le congrès 2007, faute de consensus.

• **Perspectives 2007.** Le JEUR souhaite poursuivre avec la STC la publication de cahiers de formation continue ; des propositions de thèmes sont à faire.

Une session d'Urgences 2007 est coordonnée par V. DANIEL. La collaboration de la STC avec d'autres sociétés savantes mériterait d'être revitaliser : SFTA, SBLT, SFMU... : les présidents de la SFTA et de la SFMU ont clairement exprimé récemment auprès de V. DANIEL leur désir d'une collaboration active. Enfin, un état des lieux auprès des facultés participant au Diplôme inter-universitaire (DIU) de Toxicologie devra être fait. Comme il s'agit de l'une des rares formations, sinon la seule, en toxicologie clinique, l'enjeu est important.

• **Une nouvelle présidente pour la STC.** Monique MATHIEU a été élue Présidente de la STC lors de l'assemblée générale du 23 novembre 2006 à Angers. Tout le bureau de la STC s'est joint à la nouvelle présidente pour remercier chaleureusement VINCENT DANIEL pour les 9 ans passés à la tête de la STC, ses nombreuses activités et initiatives au sein du bureau et le dynamisme qu'il a su inculquer.

• **Pas de prix Paul MAHIEU de la meilleure publication 2005 !** Faute de candidatures suffisantes, la STC n'a pas pu décerner ce prix.

• **Prix Chantal BISMUTH.** C'est le nom que va prendre le prix annuel du meilleur poster présenté au cours du congrès annuel de la STC, nouvellement créé afin de valoriser ce mode de communication.

Françoise FLESCHE, Strasbourg

### APPEL POUR LE PRIX PAUL MAHIEU DE LA MEILLEURE PUBLICATION 2006

Ce prix récompense le meilleur travail en toxicologie clinique provenant d'une équipe francophone, publié en 2006.

L'auteur doit envoyer un tiré à part à : Dr Laurence GAMELIN, Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU, 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 09. Le sujet doit être clinique et/ou épidémiologique en toxicologie. Le choix de la langue et l'appartenance ou non à la STC ne sont pas

**Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en juillet 2007**

constructibles. On s'inquiète aujourd'hui des risques toxiques qui pourraient en résulter (HOOD E, *Environ Health Perspect* 2006; 114: A471-A476). En effet, la pollution des sols est parfois importante, en particulier quand les terrains concernés sont d'anciens vergers, créés avant la deuxième guerre mondiale. A cette époque et jusque dans les années 1970, l'acétoarsénite de cuivre, l'arséniate de calcium et surtout l'arséniate de plomb ont été largement

utilisés pour le traitement des arbres fruitiers. Au fil des ans, arsenic et plomb se sont accumulés dans les sols. Qu'en est-il en France, en arboriculture et aussi dans les vignes qui ont été traitées par l'arsenic jusqu'au début de ce siècle alors même que dans plusieurs régions les viticulteurs sont encouragés à arracher la vigne et à reconvertir leurs terres ?

ROBERT GARNIER, Paris

## MOTS CROISÉS

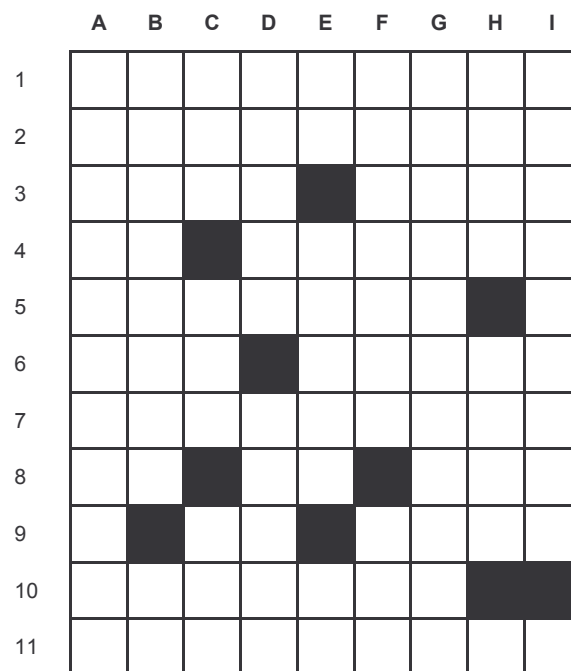
Voici, pour vous distraire un peu, une grille de mots croisés proposée par le Pr CHANTAL BISMUTH. L'auteur de la première grille exacte gagnera un cadeau surprise et pourra parrainer un nouvel adhérent (jamais inscrit à la STC) qui ne paiera pas de cotisation pendant une année. Alors à vos crayons !!

### HORIZONTALEMENT

- D'un acte contraint, qui ne soulage pas.
- D'un toxique puissant sans antidote.
- Appelés ou prétendus. Administra.
- N'est validé qu'avec un certain nombre de présents. Atterrit tel Amstrong.
- Ainsi fera l'orthopédiste.
- École de dirigeants. Fondateur d'Israël.
- Une boulimique ne l'est jamais.
- Pronom masculin. Urgences US. Ancêtre de l'ONU.
- Billet complet. Téta dans le désordre.
- Cette pollution touche 80% de la population.
- Grande mort en quelque sorte.

### VERTICALEMENT

- Définitivement immobile.
- Princeps. Relations Publiques.
- Prévenues par les condoms. Isolement entre 2 compartiments. Premier ministre japonais.
- Appuyas fortement. Chute de glacier.
- Rend compte des rejets d'organe. Compositeur autrichien d'opérette. Débute la fin de la messe latine.
- Peuple de l'Italie du Nord. Recueil de bons mots.
- Ecrivains d'« Urgences ».



- Irai chamboulé. Dernière lettre phonétique.
- Qui s'accompagne de gaz intestinaux.

NB : Que Madame le Pr C. Bismuth veuille bien excuser la rédaction qui a modifié quelques définitions de la grille.

### CORRECTION GRILLE N° 3

Plusieurs grilles gagnantes ont été retournées, la première provenant de MARYVONNE HAYEK (Marseille).

### QUIZZ

- Quel serpent venimeux est considéré occuper la plus grande aire de distribution géographique ?
- Bothrops lanceolatus* n'est présent que dans un seul endroit dans le monde, une île. Quelle est cette île ?
- Quelle était la substance toxique la plus utilisée à visée suicidaire à l'époque de la révolution française ?

Réponses Quizz : 1) Vipera berus ; 2) La Martinique ; 3) HgCl<sub>2</sub>

Nathalie FOUILHÉ SAM LAÏ, Grenoble

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	B	A	R	B	I	T	U	R	I	Q	U	E
2	E	M	A	U	X		R	O	M	A	N	S
3	T	A	N		E	S	A	U		T	A	O
4	A	L	C	A	L	I	N	I	S	A	N	T
5	B	G	E		L	U	O	L		R	I	E
6	L	A	S	S	E		S	L	A		M	R
7	O	M		A	S		C	E		L	E	I
8	Q	E		I		C	O		U	E		Q
9	U	S	A	G	E		P	I	S	T	O	U
10	A		I	N	A	D	E	Q	U	A	T	E
11	N	U	M	E	R	O			E	L	A	
12	T	U	E	E		S	C	A	L	E	N	E

N° de fax où renvoyer votre grille : 33 (0)4 76 76 56 70. Solutions dans le n°26 d'Infotox.