

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°21 - JUILLET 2005

Société de Toxicologie Clinique

Président

Pr V. DANEL (Grenoble)

Vice Présidents

Dr J. ARDITTI (Marseille)
Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Secrétaire général

Dr F. FLESCHE (Strasbourg)

Trésorier

Dr R. GARNIER (Paris)

Trésorier associé

Dr L. GAMELIN (Angers)

Membres Délégués

Dr R. DUCLUZEAU (Lyon)
Dr M. MATHIEU (Lille)

Webmaster

Dr J.P. LEROY (Rouen)

Infotox

Rédaction

Dr P. SAVIUC (Grenoble)

Téléphone

33 (0)4 76 76 59 46

Télécopie

33 (0)4 76 76 56 70

E-mail

PSaviuc@chu-grenoble.fr

Ont participé à ce numéro

V. DANEL, L. DE HARO,
F. FLESCHE, R. GARNIER,
P. SAVIUC, C. TOURNOUD.

Sommaire

Editorial	1
EAPCCT Berlin 2005..	2-4
Amalgame dentaire.....	4-6
SFTA Pau 2005	6-7
Notes de lecture	7-10
Questionnaire.....	10-11
Index Infotox.....	12
Informations, Agenda ..	12

Bloc Notes

Assemblée Générale STC
jeudi 8 décembre 2005
17 h à Lille

Éditorial

Vingt numéros d'*Infotox* sont parus depuis le numéro 1 de mars 1997, soit environ deux à trois par an. C'est l'occasion de faire le point. *Infotox* n°21 propose de prendre connaissance des résultats bruts d'une enquête réalisée par questionnaire parmi les lecteurs : ceux qui ont répondu sont globalement satisfaits ; *Infotox* n°21 met à disposition un index cumulatif des thèmes abordés depuis 1997.

En feuilletant les anciens numéros, on peut se rendre compte qu'*Infotox* s'est densifié. Le contenu a un peu évolué, parallèlement à l'activité de la STC : moins de comptes rendus de « journées thématiques STC », plus de place pour des informations plus « nerveuses » relatant quelques points forts de congrès et journées de différentes sociétés, selon les participations et le volontariat de « journalistes » occasionnels qu'il nous faut remercier. Les notes de lecture dispersées auparavant ça et là selon l'espace disponible se sont autonomisées et ont pris du volume. Ce sont d'ailleurs ces deux rubriques factuelles qui sont parmi les plus lues.

Mais *Infotox* peine à paraître régulièrement. L'objectif raisonnable serait de maintenir le rythme de trois numéros annuels (fin des 1^e, 2^e et 4^e trimestres, les bonnes années).

Pour mieux répartir les tâches et assurer cette régularité, deux pistes sont envisageables pour lesquelles, à un moment ou à un autre, vous pourriez être sollicités. D'ailleurs, d'après les résultats de l'exploitation du questionnaire, 60% des répondants se déclarent prêts à collaborer ponctuellement à *Infotox*.

La première possibilité est de mettre en place une coordination par numéro : le rôle du coordonnateur serait, pour un seul numéro, d'alimenter les différentes rubriques d'*Infotox* en sollicitant des participations et en obtenant en retour des textes à date déterminée. Cette piste sera explorée pour les numéros 22 et 23.

L'autre possibilité est d'établir, cette fois de façon pérenne, des responsables / co-responsables de rubriques (éditorial, dossier thématiques, comptes rendus...) ; ceci demande plus d'engagement sur le moyen terme mais permet d'améliorer la planification sur plusieurs numéros. Cette possibilité permettrait aussi la mise en place de nouvelles rubriques, tenant compte des suggestions faites durant l'enquête.

En attendant, profitons de ce bel été !

La rédaction

Prochain congrès (le 43^e) de la
Société de Toxicologie Clinique
à Lille, les 8 et 9 décembre 2005

Thème : Habitat et toxiques

Assemblée générale de la STC le 8 décembre, 17 h

25^e CONGRÈS EAPCCT BERLIN 2005

Cette année encore, des participants à ce congrès en ont ramené quelques faits marquants.

Nouvel antidote ?

• Les concentrations de méthotrexate (MTX) peuvent rester très élevées chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale traités par des doses supérieures à 1 g/m², ce qui expose à des effets secondaires parfois létaux. Le glucarpidase (ou carboxypeptidase G2 ; Voraxaze ®) est un enzyme recombinant capable de cliver la molécule de MTX en métabolites non toxiques. L'injection de glucarpidase permet de diminuer de 95% la concentration sérique du MTX en 15 min. Quand le glucarpidase est administré précocement, c'est-à-dire moins de quatre jours après l'administration de MTX, le nombre de complications (neutropénie sévère, stomatite grave) a diminué de façon significative comparé à une administration plus tardive. Le taux de mortalité était de 3% chez les patients traités précocement après administration de MTX versus 28% chez ceux traités au-delà de cinq jours. (Wideman BC *et al*, *Cancer* 2004; 100(10): 2222-32). Ces résultats sont à confirmer par d'autres études cliniques. (Glover JF, Glucarpidase (Voraxaze ®), a new methotrexate antidote drug: clinical development from an industrial standpoint.)

Insuline et cardiotropes

• L'utilisation d'insuline couplée à l'administration de glucose est actuellement proposée comme « antidote » des intoxications graves par cardiotropes. Une jeune femme est hospitalisée après l'ingestion de 17,5 mg de digoxine, 3,4 g de propranolol, 400 mg de dompéridone et 180 mg de bromazépam. Lors de la prise en charge initiale (H₅), la patiente est dans le coma (score de Glasgow 6), la pression artérielle est normale, la fréquence cardiaque à 40 c/min est corrigée par l'administration d'atropine, la glycémie est indétectable. A l'admission en service de réanimation, la patiente est intubée et sédaturée ; la pression artérielle reste stable. L'ECG inscrit une bradycardie sinusale à 50 c/min, un BAV du 1^{er} degré. La glycémie est à 0,04 g/L : une administration de 300 g de glucose par 24 h sera nécessaire pour obtenir l'euglycémie. La concentration plasmatique initiale de digoxine est de 9,2 ng/mL et celle de propranolol de 706 ng/mL. L'évolution est marquée par une parfaite stabilité hémodynamique sans l'adjonction de vasopresseur ni d'anticorps antidigoxine ; le BAV et la bradycardie s'amendent en quelques heures. À son réveil, la patiente avoue une injection d'au moins 50 UI d'insuline (traitement paternel). La question d'un éventuel effet protecteur de l'insuline sur l'apparition des signes de toxicité de l'association digoxine / propranolol est posée. (Bilbault *et al*, Is digoxin poisoning improved by insulin?)

Toxines naturelles

• Une équipe de Macédoine décrit trois cas de **latrosectisme** avec mise en jeu du pronostic vital. Le dernier décès lié à une morsure de veuve noire en Europe remonte au début des années 90 en Espagne

chez une personne âgée. Ce poster rapporte l'apparition d'une hypertension artérielle maligne chez deux patients (un homme de 73 ans et une femme de 43 ans) et le développement d'un œdème aigu pulmonaire et d'une rhabdomyolyse chez un homme de 34 ans sans antécédent. Les trois patients ont guéri après avoir reçu du gluconate de calcium et un traitement symptomatique. (Pereska Z *et al*, Life-threatening complications in black widow spider envenomation.)

• À Bonn, un couple d'immigrés récents originaire du Kazakhstan a ingéré des champignons sauvages. La femme est enceinte (36 semaines d'aménorrhée). Quatre heures après le repas, ils présentent des vomissements, puis une diarrhée cholériforme. Aux urgences de l'hôpital, les patients bénéficient d'un lavage gastrique à H₇, puis d'un traitement par charbon activé, pénicilline, Légalon® et N-acétylcystéine. Dans le liquide gastrique, on retrouve parmi les débris des fragments de champignon identifiés comme provenant d'**Amanita phalloides**. À H₂₄, le bilan hépatique met en évidence une cytolyse hépatique chez les deux patients. Il est décidé de pratiquer une césarienne. Le bilan hépatique du nouveau-né est toujours resté normal. Le bilan hépatique des adultes se dégrade jusqu'à J₄, puis s'améliore. (Seidel C *et al*, *Amanita phalloides* poisoning during the third trimester of pregnancy.)

• Une équipe américaine du Connecticut rapporte le cas d'une patiente de 32 ans ayant contracté neuf ans plus tôt une **ciguatera** à Saint-Martin (Antilles) après avoir ingéré de la chair de barracuda. Alors qu'elle absorbe un repas ne comprenant ni alcool ni poisson (bien connus pour être potentiellement à l'origine de résurgences), elle va rapidement présenter un tableau clinique de rechute avec d'importants signes neurologiques périphériques. Les symptômes vont durer une semaine. L'enquête ne permettra pas d'incriminer un aliment particulier (repas partagé avec d'autres convives qui n'ont rien présenté), mais il y a eu de fortes suspicions concernant le poulet qui avait été nourri avec des farines de poissons... (Johnson-Arbor K *et al*, Recurrent ciguatera symptoms nine years after initial poisoning.)

• Une équipe de Bergame présente l'observation d'un homme de 66 ans qui, au cours d'une promenade en montagne, recherche des plants de **gentiane**. Alors qu'il pense en avoir trouvé plusieurs, il prend une tige qu'il mâchonne longuement. Une heure plus tard, il présente des vomissements, des douleurs abdominales, des vertiges, une hypotension artérielle à 70/50 mmHg, une bradycardie sinusale et un bloc de branche droit. Le patient est traité par atropine, dopamine et charbon activé ; il est complètement rétabli en 48 heures. L'identification *a posteriori* de la plante permet d'incriminer le **vétrate blanc**. (Bacis G & Farina ML, *Veratrum album* poisoning mistaken for *Gentiana lutea*.)

• Le Centre Antipoison de l'état de Campinas (Brésil) décrit une série de 48 observations de **loxoscélisme** (morsure d'araignée). Il s'agissait de 27 adultes et 21 enfants qui ont tous présenté des lésions

cutanées nécrosantes extensives. Vingt huit patients ont été traités avec un antivenin polyvalent anti-arachnidés du Brésil, et neuf avec un antivenin monovalent anti-loxosceles. Quatre patients ont de plus reçu de la dapsonne utilisée pour limiter l'extension de la nécrose.

L'évolution a été correcte pour 46 patients, mais les auteurs rapportent deux cas particulièrement sévères :

- la nécrose étendue chez un patient de 51 ans, diabétique mal équilibré, pris en charge huit jours après la morsure, qui a nécessité malgré un traitement antibiotique à large spectre et plusieurs injections d'antivenin trois reprises chirurgicales avant l'amputation de l'avant-bras ;

- un patient de 30 ans mordu à l'épaule présentait une lésion cutanée modérée. À J₄, il a présenté un tableau de loxoscélisme viscéral avec hémolyse, hémoglobinurie et myoglobulinurie. Il a été traité par antivenin et a été considéré comme guéri à J₇. (Vieira RJ *et al*, Some epidemiological and clinical data from Loxosceles spider bite - Unicamp poison center, Brazil, 1988-2004.)

- Aux Pays-Bas, un poisson porc-épic (*Diodon hystrix*), proche cousin des tétraodons et connu pour aussi contenir de la **tétraodontoxine**, meurt dans un aquarium d'un zoo. Un employé du parc examine alors le cadavre du poisson pour déterminer la cause du décès. Il porte des gants, mais il se pique tout de même avec les épines acérées du poisson (quatre points de piqûre à un doigt). Une heure trente plus tard, il présente des paresthésies et des troubles de la sensibilité de la main, puis de tout le membre supérieur. Rapidement, les troubles de la sensibilité dépassent la racine du membre et s'étendent à l'épaule et au dos ; des troubles moteurs apparaissent avec une paralysie complète de tout le bras en trois heures. Il présente de plus des vertiges et des céphalées. Surveillé étroitement à l'hôpital, il n'y aura aucun problème de paralysie respiratoire. L'état du patient s'améliore ensuite jusqu'à J₃, date de sortie de l'hôpital. (van Gorcum TF *et al*, Intoxication following minor stabs from the spines of a porcupine fish.)

- Une équipe autrichienne rapporte un cas rare de morsure du **serpent** peu connu *Atheris squamiger*. Il s'agit d'un homme de 35 ans éleveur passionné mais pas très averti qui est mordu par son serpent alors qu'il nettoyait le terrarium. La douleur est immédiate et intense, rapidement accompagnée d'un œdème de toute la main qui devient extensif. Il présente de plus des signes généraux : hypotension artérielle, céphalées, vertiges et douleurs abdominales. L'œdème remonte en quelques heures jusqu'à mi bras, puis se stabilise. Cette espèce rare ne posant pas de problème de santé publique dans son milieu d'origine, il n'existe aucun antivenin spécifique. Le patient n'a donc pu bénéficier que d'un traitement symptomatique qui n'a permis une guérison qu'en plusieurs semaines. (Raab G & Fitzal S, The bite of *Atheris squamiger*.)

- À nouveau le Centre Antipoison de l'état de Campinas rapporte 522 observations d'attaque d'**abeilles africanisées** (les fameuses abeilles tueuses). Les auteurs insistent sur cinq

observations :

- deux cas de multiples complications viscérales (hémolyse, hémoglobinurie, insuffisance rénale, rhabdomyolyse, hypotension artérielle) lors de deux attaques distinctes (un homme de 33 ans avec 1 600 impacts de piqûres et une femme de 48 ans avec 1 400 impacts) ;

- un cas de décès chez un homme de 83 ans avec 200-300 piqûres, qui présentait d'importants antécédents (infarctus, trois accidents vasculaires cérébraux) ;

- deux personnes décédées (50 et 56 ans), d'une même famille, après une seule attaque, avec une estimation d'environ 400 piqûres par victime.

Pour ces trois derniers cas avec décès, les patients avaient des antécédents susceptibles d'expliquer les décompensations. (Vieira RJ *et al*, Some epidemiological and clinical data from bees and wasps stinging patients attended by Unicamp poison center, Brazil, 1994-2003.)

- Les Centres antipoison de Fribourg et de Munich décrivent une série de 32 cas d'intoxication par **colchique** lors de confusion avec l'ail des ours. Les auteurs rapportent dans cette série trois observations considérées comme sévères et six décès. Pour ces neuf observations, il s'agissait de personnes âgées qui n'avaient pas fait bouillir la plante. Dans tous les autres cas, la plante avait été portée à ébullition, et l'évolution a toujours été favorable, même si la victime était une personne âgée ou débilitee. (Hermanns-Clausen M *et al*, Accidental colchicine poisoning due to confusion of wild garlic with *Colchicum autumnale*: a case series.)

LUC DE HARO, CHRISTINE TOURNOUD

Amanite phalloïde et traitement

- Durant le congrès 2004 de l'EAPCCT, PJ. MEIER-ABT (Is there an experimental basis for the use of antidotes in amatoxin poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(4): 460) concluait sur la faiblesse du rationnel supportant le recours à des antidotes dans les intoxications phalloïdiennes, le plus souvent reposant sur des effets cellulaires, parfois sur des arguments expérimentaux, mais sans preuve clinique (silymarine). Cette année, ZILKER *et al* (Mortality rate in amatoxin poisoning with different antidotal treatment) ajoutent un élément supplémentaire. Les cas d'intoxication phalloïdienne pris en charge dans le département de toxicologie clinique du centre hospitalier universitaire de Munich et ceux provenant de la vigilance du laboratoire MADAUS ont été stratifiés selon l'antidote / l'association d'antidotes utilisés, et le pourcentage de décès a été calculé (cf. Tableau 1).

Les auteurs relèvent pour les cas munichois l'absence d'amélioration significative quel que soit l'antidote, en remarquant toutefois, ce qui fut appuyé lors de la présentation orale, le caractère confusant de l'utilisation de l'association silymarine + pénicilline, la mortalité étant moins élevée lorsque la silymarine était utilisée seule.

Tableau 1. Cas d'intoxication répartis selon les antidotes administrés dans 2 séries : département de Toxicologie Clinique de Munich et Laboratoire Madaus.

	total	décès / THO*	% décès (+THO*)
Munich			
57-70 / aucun	78	5 / 0	6,4 / id
71-80 / pénicilline	43	3 / 0	7,1 / id
81-93 / pénicilline + silymarine	108	14 / 1	13,0 / 13,9
94-03 / silymarine	45	4 / 4	8,9 / 17,8
Madaus			
silymarine + pénicilline +/- céph.	204	17 / 0	8,3 / id
silymarine	111	0 / 0	0 / id

*THO : Transplantation hépatique orthotopique

S'agissant des cas repertoriés par le laboratoire MADAUS, les auteurs suspectent un biais d'information puisque curieusement aucune transplantation hépatique n'est rapportée.

- Durant ce même congrès 2004, A. JAEGER (Is there a role for use of elimination techniques in *Amanita* poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(4): 461-462) terminait sa présentation en concluant que malgré un large recours aux techniques d'épuration dans le traitement des intoxications phalloïdiennes, et bien qu'elles restaient indiquées pour traiter les défaillances hépatique et/ou rénale, aucune étude clinique ou de toxicocinétique n'avait démontré leur efficacité en terme de quantité d'amatoxines éliminées.

Cette année, A. JAEGER (Developing evidence - Molecular adsorbents recirculating system (MARS) as a critical example) présente la dernière-née des techniques d'épuration, capable d'extraire les toxines liées à l'albumine (suppléance de la défaillance hépatique) tout en suppléant de façon conventionnelle la défaillance de la fonction rénale. Indiqué pour pallier une insuffisance hépatocellulaire aiguë, MARS semble améliorer la défaillance cardiaque et rénale, l'hypertension intracrânienne et l'encéphalopathie ; des évaluations sont en cours. Cette technique permettrait de passer le cap aigu d'une hépatite réversible ou de maintenir dans de meilleures conditions un patient dans l'attente de la disponibilité d'un greffon.

Trois publications ont revendiqué l'efficacité de l'utilisation de MARS lors d'intoxications phalloïdiennes. Le petit nombre de cas ne permet aucune conclusion. Pour éviter les erreurs du passé en matière d'évaluation des techniques d'épuration extracorporelle, l'auteur propose une évaluation qui devrait porter non seulement sur l'évolution clinique et la décroissance des concentrations plasmatiques, mais aussi sur les clairances et les quantités d'amatoxines éliminées, comparées à l'élimination spontanée.

PHILIPPE SAVIUC

LE MERCURE DES AMALGAMES DENTAIRES

Un premier dossier avait déjà été coordonné par F. FLESCHE dans *Infotox* n°7 de juillet 1999.

Pour prendre en compte les notifications de plaignants estimant leurs symptômes reliés à la

présence d'amalgame dentaire, un protocole de recueil standardisé des données et un réseau multidisciplinaire de référents (médecin et odontologue) ont été mis en place.

Un rapport a été publié par l'Afssaps en février 2005 (téléchargeable sur le site www.afssaps.sante.fr). C'est un résumé de ce rapport qui est présenté ici.

L'utilisation des amalgames à des fins de soins dentaires ne fait l'objet d'aucune interdiction formelle. Actuellement, l'amalgame dentaire est disponible et employé dans tous les pays du monde. Seuls quatre états de l'union européenne ont pris des dispositions limitant son utilisation : l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark et la Suède.

La sécurité d'emploi des amalgames dentaires a fait l'objet d'une évaluation bibliographique par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) en 1998. Dans son rapport, ce conseil concluait que l'apport de mercure lié à l'amalgame en bouche était insuffisant pour produire des effets pathologiques dose-dépendants et qu'aucun effet toxique systémique imputable aux amalgames n'avait jusqu'alors été rapporté dans la littérature scientifique.

En 2003, l'Afssaps a souhaité refaire le point sur ce sujet et a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire, odontologique, biométrie et clinique. Les experts de ce groupe ont analysé 268 articles publiés de 1997 à 2004 et ont rédigé un rapport actualisé et consensuel sur la sécurité d'emploi des amalgames dentaires.

Généralités sur les amalgames

C'est la réaction à froid du mercure liquide sur une poudre métallique qui conduit à la formation d'un alliage solide cristallisé. Le mercure des amalgames fait partie intégrante du matériau après réaction d'amalgamation, sous la forme de composé argent-mercure ou étain-mercure.

La libération de vapeurs de mercure peut survenir lors de la condensation, du polissage ou de la dépose des amalgames ; elle se produit également dans la cavité buccale proportionnellement au nombre de restaurations présentes. Enfin, l'usure des amalgames entraîne la libération de particules qui pourront être dégluties.

Formes de mercure et cinétique du mercure dans l'organisme

Il existe trois formes principales de mercure : le mercure métal (amalgame), les dérivés minéraux (sels de mercure), le mercure organique (alimentation). L'absorption digestive du mercure est faible (< 1% pour le mercure métal et 5 à 10% pour le mercure mercurique). L'absorption pulmonaire du mercure libéré sous forme vapeur est d'environ 10%. L'absorption digestive du mercure organique provenant de l'alimentation est forte (90%).

Plusieurs méthodes de calcul ont été proposées pour estimer les quantités de mercure libérées par les amalgames puis absorbées par l'organisme. L'estimation moyenne des quantités absorbées, unanimement acceptée, est de 3 à 4 µg/jour. Cette dose est très en deçà de celle pouvant entraîner des effets sub-toxiques.

Dosage du mercure dans les milieux biologiques

- Dans le sang total, le dosage du mercure reflète essentiellement l'apport alimentaire de mercure organique. C'est donc un marqueur peu sensible d'exposition aux amalgames. Les valeurs de références moyennes de la population générale européenne varient de 1,08 µg/L à 5,3 µg/L.

- Dans le plasma, on note une corrélation positive entre le nombre d'amalgames et la concentration mercurielle. Le mercure inorganique augmente de 0,02 µg/L (0,1 nmol/L) par surface d'amalgame, mais il existe des variations individuelles considérables. La valeur de référence moyenne de la population est de 2,1 µg/L.

- Dans les urines, la corrélation entre la concentration de mercure (mercuriurie) et le nombre d'amalgames en bouche est bien établie. Cependant, d'autres facteurs interviennent dans cette concentration en particulier la consommation de poisson et de tabac.

Même si les concentrations urinaires de mercure chez les sujets avec amalgames sont supérieures à celles des sujets sans amalgames, elles restent encore très inférieures aux concentrations pouvant avoir un effet toxique (50 µg/g créatinine) ou biologique (30 µg/g créatinine). Les valeurs de références moyennes se situent entre 0,6 et 1,7 µg/g de créatinine.

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'intérêt de l'administration d'un chélateur (test de provocation), afin de révéler avec plus de sensibilité une charge corporelle en mercure excessive. Les deux produits les plus utilisés dans cet objectif sont le DMPS non commercialisé en France et le DMSA, tous deux utilisables par voie orale.

Il est bien établi que l'augmentation de la concentration de mercure dans les urines après administration d'un chélateur est plus forte chez les sujets avec amalgames que chez les sujets sans amalgame. Toutefois, parmi les porteurs d'amalgames, l'excrétion n'est pas plus élevée chez les sujets rapportant des troubles qu'ils estiment liés aux amalgames. Ce test de provocation ne semble donc pas permettre de révéler une surcharge mercurielle particulière qui serait responsable de troubles chez certains porteurs d'amalgames.

- Dans la salive, les concentrations en mercure sont extrêmement variables et très dépendantes du protocole – actuellement non standardisé – utilisé pour le recueil. Le mercure salivaire est évidemment plus élevé chez les porteurs d'amalgames, mais les différences de biodisponibilité des différentes formes de mercure font que la salive ne reflète pas la quantité réellement absorbée et ne peut donc, en aucun cas, servir de marqueur de l'imprégnation de l'organisme.

- Le cheveu étant essentiellement un marqueur du mercure organique (essentiellement d'origine alimentaire) et vu les difficultés de dosages et d'interprétation des résultats, il ne peut être utilisé pour la mise en évidence du mercure issu des amalgames.

- Dans les selles, le dosage du mercure reflète essentiellement la partie non absorbée du mercure des amalgames. Par ailleurs, compte tenu de

l'hétérogénéité des selles, de la difficulté de leur analyse et de l'absence de valeurs de référence fiables, ce marqueur ne présente pas d'intérêt ni pour l'évaluation des apports en mercure ni pour celle de la charge en mercure de l'organisme.

Aspects cliniques : analyse des liens de causalité

- Le lichen plan buccal (LPB) peut être lié à une sensibilisation au mercure des amalgames. La suppression de l'amalgame, dans le but de traiter le LPB, n'est justifiée que si l'amalgame est situé directement en regard de la lésion muqueuse.

- Une toxicité rénale liée au mercure libéré par les amalgames dentaires n'a pu être mise en évidence chez l'homme ni par des études épidémiologiques, ni par des études portant sur la réaction lymphocytaire.

- De nombreuses études récentes ont montré qu'il n'existe pas de relation de causalité entre les syndromes divers rapportés par les sujets présumés « sensibles » et le mercure libéré par les amalgames dentaires. Les marqueurs conventionnels de l'imprégnation mercurielle, plus particulièrement la mercuriurie, ne témoignent pas d'une accumulation plus importante du mercure chez les sujets symptomatiques. En revanche, ces mêmes études indiquent de manière assez nette que ces sujets ont en commun des traits psychologiques et comportementaux, tels que l'anxiété et la somatisation, qui méritent d'être appréciés au travers d'un examen médical spécialisé.

- La suspicion de l'implication du mercure libéré par les amalgames dans la détérioration des performances cognitives et de la survenue de démence, en particulier de la maladie d'Alzheimer, n'a pas été confirmée.

- Concernant la sclérose en plaque, les données épidémiologiques récentes ne permettent pas d'exclure totalement l'implication du mercure mais les résultats de ces études doivent être interprétés avec circonspection en regard de l'implication d'autres facteurs en particulier génétiques, géographiques et environnementaux.

Protocole de prise en charge multidisciplinaire

Dans le cadre de la matériovigilance, l'Afssaps a reçu une centaine de déclarations faisant état de « présomptions d'intoxication aux métaux lourds » susceptibles de mettre en cause l'utilisation du mercure dans les obturations dentaires.

La plupart de ces déclarations reprenaient une lettre type rappelant les articles du Code de la santé publique relatifs à la matériovigilance et aux obligations réglementaires de l'Afssaps, et ne contenaient aucune description, même sommaire, des pathologies des plaignants. Ces déclarations n'ont donc pas pu être instruites par la matériovigilance.

Huit de ces déclarations rapportaient des informations susceptibles d'être exploitées. La responsabilité des amalgames dans les pathologies allant des troubles du sommeil à des maladies auto-immunes ou neurodégénératives n'a pu être retenue dans aucun de ces cas.

Afin de permettre à l'avenir une exploitation

rigoureuse et standardisée des notifications, le groupe de travail a élaboré un protocole de recueil des données cliniques et analytiques toxicologiques. Un réseau de référents couvrant l'hexagone a été créé, les référents étant des odontologistes de services hospitaliers, des médecins des 13 Centres antipoison / Centres de Toxicovigilance et des médecins de Centres de Pharmacovigilance pour les régions où il n'y a ni Centre antipoison, ni Centre de Toxicovigilance. Une évaluation des données recueillies par l'AFSSaPS dans le cadre de ce protocole de prise en charge multidisciplinaire sera faite dans un an avec un retour d'information vers les référents.

FRANÇOISE FLESCHE

NB : une revue vient juste de paraître dans *Toxicological Reviews* (Brownawell M *et al*, The potential adverse health effects of dental amalgam, *Toxicol Rev*, 2005, 24(1), 1-10.)

CONGRES SFTA, PAU 2005

Trois communications présentées durant ce congrès sont rapportées. Pour deux d'entre elles, des points d'actualités ont été ajoutés.

Soumission chimique

La soumission chimique, « administration à des fins criminelles ou délictueuses de substances psychoactives à l'insu de la victime » reste d'actualité. Ce phénomène reste encore difficile à appréhender, et trois points concourent à cet état de fait :

- la soumission chimique reste un challenge pour la médecine d'urgence : savoir l'évoquer dans un contexte imprécis, les victimes amnésiques étant inquiètes, parfois ambivalentes, voulant « savoir ce qui s'est passé sans forcément porter plainte » ;
- savoir quoi faire en terme de démarches médico-légales et de prélèvements analytiques (tout se joue dans les premières heures) ;
- l'importance mal précisée du phénomène, l'étendue mal connue des substances en cause.

Les possibilités analytiques sont la clé du diagnostic positif une fois les prélèvements réalisés dans les délais. Relativement peu de laboratoires sont équipés selon les exigences des performances analytiques requises dans le domaine des faibles concentrations de molécules à élimination rapide (spectrométrie de masse en tandem le plus souvent). Il faut rappeler l'intérêt de l'analyse toxicologique sur le cheveu : au moment des faits, elle permet de se prononcer sur l'éventuelle consommation antérieure de la substance impliquée ; un mois après les faits, elle permet, si les analyses initiales dans le sang et les urines manquaient ou ne permettaient pas de conclure, d'affirmer durant une fenêtre de temps encadrant les faits la présence de toxiques.

- Une équipe de Bordeaux (Gromb S & Benali L, Le CAUVA au CHU de Bordeaux) a présenté l'intérêt d'une prise en charge intégrée, possible quand la cellule de prise en charge en urgence des victimes d'agression est partie intégrante du service de médecine légale : les démarches sont facilitées, les délais de prise en charge et donc de prélèvements sont raccourcis.

- L'équipe de Garches (Duverneuil *et al*, Soumissions chimiques : un bilan sur trois années) a présenté un bilan qui a concerné 107 victimes, le plus souvent des femmes (95%), victimes d'agression le plus souvent sexuelle (84%). Les trois substances les plus représentées étaient les benzodiazépines (25 dossiers, en particulier le bromazépam), l'alcool (27) et le cannabis (27). Puis venaient les opiacés et les neuroleptiques (5), les amphétamines, cocaïne, méthadone, méprobamate (2) et phénobarbital (1).

JEUR

Un numéro récent de ce journal, auquel la STC est associée, présente un dossier de formation médicale continue sur le même sujet, coordonné par S. DJEZZAR et J. ARDITTI (2004, 17, 219-230). Sont abordés : une approche synthétique de la soumission chimique (220-224), une observation commentée (GHB ; 225-226) et des questions-réponses (227-228).

AFSSaPS

Enfin, le 24 juin 2005 à l'AFSSaPS, S. DJEZZAR (CEIP de Paris) a présenté les résultats de l'enquête nationale 2003-2005. A partir de 258 observations notifiées, 119 relevaient d'une soumission chimique « possible » ou « vraisemblable ».

Les victimes étaient surtout des femmes (60%) ; un dépôt de plainte a suivi les faits dans 86 cas.

Le délai de prise en charge était connu dans une centaine de cas et réparti en moins de 12 heures (30% des cas), 12-24 heures (30%), 25-72 heures (30%) et plus de 3 jours (10%). Le lieu des faits était le domicile (45%) ou un lieu festif (22%) ; le vecteur le plus fréquent était la boisson dans la moitié des cas.

Parmi les symptômes étaient présents une amnésie (52%) et des troubles de la vigilance (sommolence à coma ; 45%).

L'analyse toxicologique a été réalisée dans le sang (95 fois), dans les urines (97 fois) et dans les cheveux (16 fois).

Les substances les plus fréquemment rencontrées étaient :

- des benzodiazépines (100 cas) : clonazépam, loxazépam et bromazépam ont été répertoriés chacun dans 15% des cas. Les autres molécules étaient : nordazépam (9), diazépam (7), lorazépam (6), zolpidem (5), flunitrazépam (5), alprazolam (4), prazépam (2), midazolam (2), tétrazépam (1), clobazam (1) et un métabolite du lorazépam (4). Huit benzodiazépines n'ont pas été identifiées précisément ;
- des antiH1 ou des « sédatifs » (20 cas) : doxylamine (7), hydroxyzine (5), cyamémazine (3), trihexyphényldile (1), cyproheptadine (1), alimémazine (1), loxapine (1) et méprobamate (1) ;
- des analgésiques (9), essentiellement des dérivés opioïdes : dextropropoxyphène (5), tramadol (1), pholcodine (1) et morphine/codéine (2) ;
- anesthésiques (9 cas) : GHB (6), kétamine (2) et lidocaïne (1) ;
- des antidépresseurs dans quatre cas : clomipramine (1), imipramine (1), nortriptyline (1) et citalopram (1) ;
- des substances diverses quatre fois et non médicalement quinze fois : ecstasy (7), amphétamines (3), cocaïne (3), métamphétamine (1) et LSD (1).

Par ailleurs étaient retrouvées des substances qualifiées de « consommées volontairement » (non pas à l'insu de la victime) : alcool (49), cannabis (33), ecstasy (14) et cocaïne (5).

D'autres interventions ont suivi, notamment le point de vue des CEIP (M. MALLARET), le point de vue des urgences médico-judiciaires (F. QUESTEL)...

Pour parvenir à une augmentation de la notification des cas de soumission chimique, des procédures ont été proposées et l'une intéresse le rôle des médecins cliniciens. En cours de validation, elle sera bientôt sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

Moelle osseuse et xénobiotiques

• La présentation de BEVALOT *et al.* (Dépistage des xénobiotiques dans la moelle osseuse par GC/MS) a été l'occasion d'entrevoir les possibilités de l'utilisation d'une nouvelle matrice biologique pour la recherche des toxiques, la moelle osseuse. Cette matrice, protégée par l'os, peut être très utile dans les circonstances particulières (corps momifié, investigation plusieurs années après le décès...).

Des molécules comme l'amitryptiline, la nor-amitryptiline, le nordazépam, le citalopram, le dextropropoxyphène, le nordextropropoxyphène et la caféine ont pu être détectées. Il s'agit d'une matrice complexe à mettre en œuvre, qui présente ses propres limites (références supplémentaires : McIntyre *et al*, *Ther Drug Monit* 2000; 22: 79-83 ; Winek *et al*, *J Anal Toxicol* 1993; 17: 93-97).

Cristalline

• Une exploration analytique a été conduite chez un homme de 34 ans, retrouvé inanimé 12 heures après la prise de « cristalline ». A l'admission, il présentait une difficulté à marcher, à parler, des vertiges et une mydriase. L'exploration comparative par spectroscopie RMN et CPG/SM a permis d'identifier de la cocaïne et son métabolite la benzoylecgonine, de l'EME (ecgonine méthyl ester) et de l'atropine. (Imbenotte M *et al*, Ingestion de cristalline : une nouvelle formulation de la cocaïne)

Rappel de l'OFDT et de la DGS

Cette petite épidémie d'intoxications par cristalline (cocaïne / atropine), a débuté en novembre 2004 aux Pays-Bas, en Italie et en Belgique, avant de toucher la France en décembre 2004 principalement le Nord, l'Île-de-France et la Lorraine, mais aussi la Franche-Comté et Midi-Pyrénées (notes d'informations de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (www.ofdt.fr/BDD/sintes.notes.htm), 15/12/2004 ; note de la DGS aux SAU et CAP, 17/12/2004).

Les dernières actualisations de ces notes font état de 26 cas d'intoxications par cocaïne/atropine après injection ou sniffage de poudre. Les signes cliniques principalement anticholinergiques, synergiques aux effets de la cocaïne, associaient confusion, agitation, hallucination, coma, tachycardie, dépression respiratoire et mydriase. Les troubles psychiques pouvaient persister plusieurs heures. Les analyses réalisées sur la poudre montraient de fortes concentrations d'atropine (12 à 70%) et parfois la présence de phénacétine et d'hydroxyzine.

PHILIPPE SAVIUC

NOTES DE LECTURE

• Jusqu'à la fin de la dernière décennie, le **conditionnement des préparations antalgiques** à base de paracétamol, d'aspirine n'était pas réglementé au Royaume Uni. La morbidité et la mortalité dues aux intoxications volontaires par ces médicaments étaient très élevées. Le 16 septembre 1998, le contenu des conditionnements de ces médicaments a été réglementairement fixé à 32 unités pour ceux vendus en pharmacie et à 16 ou 24 pour ceux distribués ailleurs qu'en pharmacie. Au cours des années suivantes, plusieurs publications ont signalé une diminution des intoxications massives et des décès dus au paracétamol et à l'aspirine (Hawton K *et al*, *Br Med J* 2001; 322: 1203-1207 ; Turvill JL *et al*, *Lancet* 2000; 355: 2048-2049 ; Robinson D *et al*, *Br Med J* 2000; 321: 926-927 ; Prince ML *et al*, *Lancet* 2000; 355: 2047-2048).

Une nouvelle étude (Hawton *et al*, *Br Med J* 2004; 329: 1076-1079), permet d'évaluer l'impact à moyen terme de ces dispositions réglementaires. Elle analyse les données de mortalité par intoxication en Angleterre et au Pays de Galles de six services d'hépatologie anglais (entre 1993 et 2002) et écossais (entre 1996 et 2002) et les données des services d'urgence de cinq hôpitaux régionaux (entre 1997 et 2001).

Cette analyse montre une réduction de 22% des décès dus à des intoxications par le paracétamol ou l'aspirine dans l'année suivant la mise en place des nouvelles dispositions réglementaires, cette réduction se maintenant au cours des années suivantes. De même, les greffes de foie motivées par une intoxication par paracétamol ont diminué de 30%. Le nombre moyen d'unités ingérées par les intoxiqués a significativement diminué. Le nombre d'intoxications massives par le paracétamol a diminué de 20%. Cette réduction est de 39% pour les surdosages massifs en aspirine.

Dans leur discussion, les auteurs soulignent que la réduction du nombre d'unités par conditionnement est un bon moyen de réduire la gravité des intoxications volontaires qui sont généralement des actes impulsifs au cours desquels l'intéressé ingère ce qui est à sa disposition. Ils rappellent que d'autres pays, tels que la France et l'Irlande, ont des conditionnements d'aspirine et/ou de paracétamol plus faibles encore que ceux actuellement utilisés en Grande-Bretagne et suggèrent qu'une nouvelle diminution du nombre d'unités par boîte serait bienvenue.

• À ne pas rater, dans un récent numéro de *International Archives of Occupational and Environmental Health*, la revue de la toxicité des **monobromopropanes** par un de leurs principaux découvreurs (Ichihara G, *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 79-96).

Le 2-bromopropane a été introduit sur le marché au milieu des années 1990, en remplacement de solvants fluorés toxiques pour la reproduction. Dès 1995, une épidémie de cas d'oligospermie, d'aménorrhée et de cytopénies sanguines liées à une dépression médullaire a été rapportée en Corée dans une entreprise utilisatrice de ce solvant dans le secteur de la microélectronique. Des travaux expérimentaux ont confirmé les effets toxiques

testiculaires, ovariens et sur la moelle osseuse du 2-bromopropane.

Il a été rapidement abandonné et remplacé dans beaucoup de ses applications par son isomère, le 1-bromopropane, dont la toxicité était très mal connue. Les données cliniques et expérimentales collectées au cours des dernières années ont montré que le 1-bromopropane avait des effets toxiques testiculaires, ovariens et hématologiques moins marqués que ceux de son isomère mais néanmoins notables et qu'il avait, en outre, une importante toxicité neurologique centrale et périphérique. Les mécanismes des effets testiculaires et ovariens des deux isomères sont différents. Des travaux récents ont alors montré que le 2-bromopropane était également neurotoxique, mais à un moindre degré que le 1-bromopropane.

- Les liaisons entre le risque d'**artérite des membres inférieurs** et le tabagisme, les expositions au **plomb** et au **cadmium** ont été étudiées chez 2 125 individus d'au moins 40 ans issus de la cohorte 1999-2000 de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Après ajustement sur les facteurs de risque connus de l'artérite (et en particulier sur le tabagisme et la consommation d'alcool), les odds ratios (OR) pour le risque d'artérite correspondant au 2^e, 3^e et 4^e quartile de la distribution des concentrations sanguines de plomb comparé au 1^e quartile étaient respectivement de 1,63 (IC 95%: 0,51-5,15), 1,92 (IC 95%: 0,62-9,47) et 2,88 (IC 95%: 0,87-9,47) [p pour la tendance = 0,02]. Les OR correspondants pour la concentration sanguine de cadmium étaient de 1,07 (IC 95%: 0,44-2,60), 1,30 (IC 95%: 0,69-2,44) et 2,82 (IC 95%: 1,36-5,85) [p pour la tendance = 0,01].

L'OR pour les fumeurs comparés aux individus qui n'avaient jamais fumé était de 4,13 (IC 95%: 1,87-9,12) ; il était de 3,38 (IC 95%: 1,56-7,35) après ajustement sur la plombémie, de 1,84 (IC 95%: 0,78-4,39) après ajustement sur la cadmiémie et de 1,75 (IC 95%: 0,74 - 4,10) quand les 2 facteurs de confusion étaient pris en compte, ce qui semble indiquer que le risque lié au tabagisme est en partie médié par le cadmium (Navas-Acien A *et al*, *Circulation* 2004; 109: 3196-3201).

- La liaison entre artérite des membres inférieurs et concentrations urinaires de différents métaux (antimoine, baryum, cadmium, césium, cobalt, molybdène, plomb, thallium et tungstène) a été étudiée dans une étude transversale de 790 individus d'au moins 40 ans issus de la cohorte 1999-2000 de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Après ajustement sur les autres facteurs de risque connus de l'artérite, les malades avaient des concentrations urinaires de cadmium et de tungstène égales à 136% et 149% des concentrations correspondantes chez les individus indemnes. L'odds ratio (OR) pour le risque d'artérite comparant le 75^e au 25^e percentile de la distribution de la cadmiurie était de 3,05 (IC 95%: 0,97-9,58) ; pour le tungstène, l'OR correspondant était de 2,25 (IC 95%: 0,97-5,24). (Navas-Acien A *et al*. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 164-169). Cette étude conforte pour le cadmium les résultats de la précédente (*vide supra*) qui avait montré une liaison entre artérite et cadmiémie. (Navas-Acien A *et al*, *Circulation* 2004; 109: 3196-3201).

- En 2001, R BÉDRY (Bédry R *et al*, *N Engl J Med* 2001; 345: 798-202) a rapporté 12 cas de rhabdomyolyse secondaires à la consommation de grandes quantités de **tricholome équestre (Bidaou, Tricholoma equestre ou T. flavovirens)** à plusieurs repas consécutifs. Des observations semblables ont été rapportées par une équipe polonaise en 2002 et 2003 (Chodorowski Z *et al*, *Przegląd Lekorski* 2002; 59: 386-387 ; Chodorowski Z *et al*, *Przegląd Lekorski* 2003; 60: 309-310). BÉDRY *et al* (2001) avaient aussi montré que l'administration de 4-6 g/kg/j de *T. flavovirens* augmentait la concentration plasmatique de la créatine phosphokinase (CPK).

Une étude finlandaise vient d'être publiée et confirme ces observations ; elle apporte un complément d'information inquiétant. L'administration de 3,6 ou 9 g/kg/j de *T. flavovirens* (en poids sec) à des souris pendant 5 jours consécutifs a élevé les CPK, mais seulement à la plus forte dose. Le même effet a été observé avec une dose de 9 g/kg/j (poids sec) de *Boletus edulis*, le cèpe de Bordeaux ! Il n'y a pas eu d'élévation de la CPK chez des hommes volontaires sains qui ont fait un repas unique comportant 0,15 g/kg (poids sec) de *T. flavovirens* (Nieminen P *et al*, *Fd Chem Toxicol* 2005; 43: 133-138).

L'idée des auteurs, c'est que la rhabdomyolyse ne serait pas un effet spécifique d'un type de champignon, mais pourrait résulter de la consommation massive et répétée de nombreux champignons. C'est une hypothèse à confirmer. Dans leur étude, la dose induisant une rhabdomyolyse est en tout cas vraiment massive, 9 g/kg/j de champignons secs, ce serait environ 4 kg/j de champignons frais pendant plusieurs jours pour un homme adulte.

- La relation entre le risque de **cataracte** et la dose interne de **plomb** a été évaluée dans une cohorte de 642 hommes d'au moins 60 ans, dans le Massachusetts, parmi lesquels 122 participants avaient une cataracte. La moyenne d'âge était de 69 ans chez les cas comme chez les non malades. L'odds ratio (OR) pour le risque de cataracte était de 2,68 (IC 95%: 1,31-5,50) quand on comparait les individus des plus forts et plus faibles quintiles de la concentration tibiale de plomb (concentration dans l'os compact) ; l'OR était plus élevé après ajustement sur le tabagisme, le risque de diabète, la plombémie, les prises de vitamine C, vitamine E et caroténoïdes : OR = 3,19 (IC 95%: 1,48-6,90). La même comparaison des quintiles les plus élevés versus les plus faibles appliquée aux concentrations de plomb dans l'os trabéculaire (rotule) et dans le sang ne montrait pas de différence significative (Schaumburg DA *et al*, *J Am Med Assoc* 2004; 292: 2750-2754).

Ces résultats sont en faveur d'un effet cataractogène de l'exposition cumulée au plomb ; la concentration du plomb dans l'os compact est un meilleur indicateur que la concentration dans l'os trabéculaire ou la plombémie. Ils devraient être confirmés avant de considérer, comme le font les auteurs, que le plomb est un important facteur de risque de cataracte.

- L'effet **dépresseur médullaire** du **benzène** est établi depuis longtemps. Jusqu'au milieu des années 1990, cet effet chez l'homme n'était prouvé que pour des expositions au moins égales à 10 ppm de benzène. Quelques publications des années 1990 sont

en faveur d'un effet déprimeur médullaire pour des concentrations comprises entre 1 et 10 ppm. Une étude récemment publiée (Lan Q *et al*, *Science* 2004; 306: 1174-1176) montre que l'effet déprimeur médullaire est toujours décelable lorsque la concentration atmosphérique de benzène est inférieure à 1 ppm.

- P. BOFFETTA a récemment publié (Boffetta P, *J Occup Environ Med* 2005; 46: 1076-1083) une utile revue des données épidémiologiques concernant la liaison entre exposition aux **fumées de Diesel** et **leucémie**, en particulier leucémie aiguë myéloïde. Il conclut à l'absence d'argument épidémiologique en faveur d'une telle liaison.

- Le **fipronil** a une activité antagoniste GABAergique qui explique son effet insecticide et fait prévoir la survenue de **convulsions** en cas d'intoxication aiguë. Les intoxications humaines sont fréquentes mais généralement bénignes, en raison des conditionnements de la plupart des préparations commerciales qui rendent improbables un surdosage massif. Une série de huit cas sri lankais vient d'être publiée et elle confirme qu'un surdosage massif peut provoquer des convulsions. Cette complication a été observée dans trois des huit cas, après des prises de 4,95 g par des adultes dans les deux observations où la quantité ingérée a pu être évaluée. Les concentrations plasmatiques de fipronil et de son principal métabolite actif étaient de 1 600 et 3 744 ng/mL dans deux cas avec convulsions et de 7, 20, 82 et 1040 ng/mL chez quatre intoxiqués qui n'ont pas convulsé (Mohamed F *et al*, *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 955-963).

- La **glauropsie** est une altération transitoire de la vision qui résulte d'un œdème cornéen. Celui-ci induit une vision floue, bleutée (d'où la dénomination) et une irisation de la lumière. Vous ne connaissez peut être pas ce terme mais le phénomène est un effet toxique assez banal qui peut, en particulier, résulter de l'exposition à diverses **amines**. B. BALLANTYNE fait une brillante présentation des glauropsies d'origine toxique et professionnelle dans un récent numéro de *Toxicological reviews* (Ballantyne B, *Toxicol Rev* 2004; 23: 83-90). C'est d'ailleurs tout ce numéro de *Toxicological Reviews* dont on peut recommander la lecture : les autres articles sont en effet d'excellentes mises au point sur les intoxications aiguës par les phytohormones de synthèse (Bradberry SM *et al*, *Toxicol Rev* 2004; 23: 65-73), sur les hyper-activités bronchiques induites par des agents professionnels ou environnementaux (Currie GP & Ayres JG, *Toxicol Rev* 2004; 23: 75-81), sur les troubles de la vision des couleurs induits par l'exposition professionnelle à des solvants (Lomax RB *et al*, *Toxicol Rev* 2004; 23: 91-121) et sur les allergies professionnelles aux protéines du latex (Ahmed SM *et al*, *Toxicol Rev* 2004; 23: 113-134).

- L'étude prospective d'une cohorte de 57 311 applicateurs américains de produits phytosanitaires, entre 1993 et 2001, n'a pas montré d'excès de risque de **cancer** lié à l'exposition au **glyphosate** (de Roos A *et al*, *Environ Health Perspect* 2005; 113: 49-54). Le glyphosate n'a pas non plus induit de tumeur

après administration répétée chez le rat et la souris (Williams GH *et al*, *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 117-165). Par contre, trois études cas-témoins récentes ont montré un excès de risque de **lymphome non-hodgkinien** lié à l'exposition à cet herbicide avec des odds ratio de 3,0 (IC 95%: 1,1-8,5) dans la première (Hardell L & Eriksson M, *Cancer* 1999; 85: 1353-1360), de 2,1 (IC 95%: 1,2-3,7) dans la seconde (McDuffe HN *et al*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1155-1163) et de 2,1 (IC 95%: 1,1-4,0) dans la dernière (de Roos AJ *et al*, *Occup Environ Med* 2003; 60: E11). La surveillance de la cohorte est poursuivie et les prochaines analyses devraient permettre de préciser la liaison entre l'exposition au glyphosate et l'incidence des tumeurs de sites et/ou de types particuliers, ce que le petit nombre de cancers analysés dans cette première étude n'autorisait pas.

- A la fin des années 1990, plusieurs publications (Kern DG *et al*, *Ann Intern Med* 1998; 129: 261-272 ; Washko RM *et al*, *Am J Ind Med* 2000; 38: 628-638 ; Burkhart JE *et al*, *J Toxicol Environ Health Part A* 1999; 57: 1-23 ; Eschenbacher WL *et al*, *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 2003-2008) ont rapporté une épidémie de **pneumopathies interstitielles** dans une usine de production de **bourre de nylon** de Rhode-Island. Histologiquement, les lésions se caractérisaient par une bronchiolite et péribronchiolite lymphocytaires avec des agrégats lymphoïdes. En fait, une analyse attentive de la littérature permettait d'identifier plusieurs épidémies ou cas semblables et antérieurs, au Canada (Lougheed MD *et al*, *Chest* 1995; 108: 1196-1200), en Italie (Calisti R *et al*, *Med Lavoro* 1995; 86: 360-362) et au Portugal (Pimentel JC *et al*, *Thorax* 1975; 30: 204-219). Dans une nouvelle étude transversale, des corrélations ont été recherchées entre la survenue de troubles respiratoires et les conditions de travail chez 219 employés de cinq unités de production de bourre de nylon (Darowalla F *et al*, *Am J Ind Med* 2005; 47: 144-152). La survenue de troubles respiratoires et d'un syndrome grippal était corrélée à l'exposition actuelle et cumulée à la poussière, et à l'utilisation de souffleuse pour le nettoyage du matériel. Cette activité avait un effet équivalent à celui du tabagisme sur la plupart des symptômes. L'arrêt du nettoyage à la soufflette a été proposé et un suivi conjoint de la métrologie atmosphérique et des troubles respiratoires a été mis en place. Il devrait permettre d'identifier le seuil en deçà duquel aucun effet n'est attendu.

- Les corrélations entre la **plombémie** des **nourrissons** âgés d'un mois, d'une part, celle mesurée sur le sang du cordon, celle de leur mère, ainsi que les concentrations de plomb dans le lait et dans l'os trabéculaire des mères mesurées un mois après la naissance ont été examinées dans une cohorte mexicaine de 255 enfants (Ettinger AS *et al*, *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1381-1385). La plombémie des enfants d'un mois (1 à 231 µg/L) était corrélée à la plombémie mesurée sur le sang du cordon ($p < 0,0001$), à la plombémie de la mère ($p < 0,0001$) et aux concentrations de plomb dans l'os trabéculaire ($p < 0,004$) et dans le lait maternel ($p < 0,0001$). Le plomb apporté par le lait maternel

expliquait environ 12 % de la variance de la plombémie des nourrissons d'un mois. Une élévation de 2 µg/L de la concentration de plomb dans le lait était associée à une augmentation de 8,2 µg/L de la plombémie à 1 mois.

- Plusieurs publications récentes ont rapporté des risques élevés d'idées suicidaires, de tentatives de **suicides** et de suicides chez les enfants et les adolescents traités par des antidépresseurs **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (IRS). La méta-analyse de 77 essais cliniques incluant plus de 40 000 adultes traités par un IRS ou un placebo, n'a pas montré d'excès de risque de suicide (odds ratio [OR] : 0,85) ou d'idées suicidaires (OR : 0,77). Le risque de tentative de suicide était modérément élevé (OR : 1,57), mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative (IC 95 %: 0,99-2,55) (Gunnell D *et al*, *Br Med J* 2005; 330: 385-386).

- Le registre britannique des prescriptions faites par les médecins généralistes a enregistré 146 095 individus ayant reçu pour la première fois un antidépresseur entre 1995 et 2001 ; 2 037 ont fait une **tentative de suicide**. L'odds ratio (OR) des tentatives de suicide d'évolution favorable était de 0,99 ; celui des morts par suicide était de 0,57 chez ceux qui avaient reçu des **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** comparés à ceux traités par des antidépresseurs tricycliques ; dans les deux cas, l'intervalle de confiance à 95% incluait 1, chez les individus de moins de 19 ans ; cependant, l'OR des tentatives de suicide d'évolution favorable était significativement augmenté chez ceux qui avaient reçu des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (OR : 1,59 ; IC 95%: 1,01-2,50). Cette nouvelle étude confirme les résultats de travaux antérieurs montrant un excès de risque de tentative de suicide chez les enfants et les adolescents recevant des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Ce résultat doit cependant être interprété avec prudence car il pourrait ne traduire qu'un biais de prescription : les enfants et les adolescents ayant des idées suicidaires seraient traités préférentiellement avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dont la toxicité intrinsèque est moins élevée que celle des antidépresseurs tricycliques (Martinez C *et al*, *Br Med J* 2005; 330: 389-393).

- La méta-analyse de 702 essais cliniques randomisés (incluant 87 650 patients), dans lesquels un **inhibiteur de la recapture de la sérotonine** était comparé à un placebo ou à un autre antidépresseur, a montré un excès de risque de **tentative de suicide** chez les individus traités par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine quand ils étaient comparés à ceux traités par un placebo (OR : 2,28 ; IC 95%: 1,14-4,55) ou à ceux traités par un antidépresseur non tricyclique (OR : 1,94 ; IC 95%: 1,06-3,57), mais pas quand ils étaient comparés à ceux traités par des antidépresseurs tricycliques (OR : 0,88 ; IC 95%: 0,54-1,12). Quel que soit le groupe témoin, il n'y avait pas d'augmentation du risque de décès par suicide (Fergusson D *et al*, *Br Med J* 2005; 330: 396-399). Cette étude confirme donc le risque de passage à l'acte suicidaire chez les malades traités par des

antidépresseurs efficaces, quel qu'en soit le type, ce qui justifie un suivi attentif de ces patients, en particulier en début de traitement.

- Le lien éventuel entre l'utilisation de vaccins contenant du **thiomersal** et la survenue de **troubles autistiques** a fait l'objet de controverses depuis la fin des années 1990. Les données publiées entre 1966 et 2004 recensées dans Medline ont fait l'objet d'une revue dans un article paru à la fin de l'année 2004 (Parker SK *et al*, *Pediatrics* 2004; 114: 793-804). Au total, 10 études épidémiologiques ont été analysées. Globalement, les données analysées ne sont pas en faveur d'une association entre l'administration de vaccins contenant du thiomersal et l'autisme. Les études positives souffrent toutes d'insuffisances méthodologiques majeures qui invalident leurs conclusions.

- La méta-analyse de 22 études épidémiologiques publiées entre 1986 et 2003 a montré un risque relatif (RR) faiblement mais significativement élevé (1,24 ; IC 95%: 1,06-2,45) de **cancer de la prostate** chez les applicateurs de **produits phytosanitaires** (Van Maele-Fabry G & Willems JL, *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 559-570). Les données disponibles sont trop imprécises pour identifier des pesticides ou des familles de pesticides plus spécifiquement liés à l'excès de risque.

ROBERT GARNIER

QUESTIONNAIRE *Infotox*

Son but était de sonder les attentes des lecteurs. Il a été édité deux fois, dans le numéro 19 d'*Infotox*, après la parution duquel 26 réponses sont parvenues, puis dans le numéro 20, ce qui a permis de recevoir 14 réponses supplémentaires, dont 9 nouvelles réponses.

Au total, parmi les 159 membres de la STC qui ont reçu *Infotox*, 35 ont répondu à ce questionnaire (soit 22%, malgré une relance).

Infotox est-il lu ?

Tous lisent *Infotox* régulièrement ou assez régulièrement (cf. Tableau 2), ce qui leur a permis vraisemblablement de trouver le questionnaire. Les notes de lecture (91%) et les comptes rendus de congrès (85%) sont les rubriques les plus lues, l'agenda la moins lue (64%). L'éditorial est la seule rubrique pour laquelle « parfois » ou « jamais » sont exprimés (15%).

60% des répondeurs mettent à disposition *Infotox* à d'autres, et dans ce cas *Infotox* est déclaré lu par d'autres lecteurs neuf fois sur dix.

Infotox est-il accessible ?

Cinq répondeurs (15%) ne gardent pas *Infotox* après lecture. Les 2/3 des répondeurs connaissent la possibilité de télécharger *Infotox* sur le site de la STC, et parmi eux, près de 60% l'ont déjà fait. Assez peu de répondeurs (24%) retournent consulter un numéro régulièrement ou assez régulièrement.

Tableau 2. Résultats de l'enquête *Infotox* (35 répondeurs)

<i>Infotox est-il lu ?</i>	rép(n)	rép (%)	rég. (%)	ass. rég. (%)	parf. (%)	jam. (%)
Lisez-vous <i>Infotox</i> ?	35	100,0	91,4	8,6	0,0	0,0
Lisez-vous les rubriques suivantes ?						
- l'éditorial ?	34	97,1	73,5	11,8	11,8	2,9
- les dossiers thématiques ?	34	97,1	79,4	20,6	0,0	0,0
- les comptes rendus de congrès ?	34	97,1	85,3	14,7	0,0	0,0
- les notes de lectures ?	34	97,1	91,2	8,8	0,0	0,0
- l'agenda ?	33	94,3	63,6	33,3	3,0	0,0
			oui (%)	non (%)		
<i>Infotox est-il mis à disposition à d'autres que vous ?</i>	35	100,0	74,3	25,7		
<i>Infotox est-il lu par d'autres que vous ?</i>	32	91,4	88,5*	13,5*		
<i>Infotox est-il accessible ?</i>	rép(n)	rép (%)	oui (%)	non (%)		
Gardez-vous les numéros d' <i>Infotox</i> ?	35	100,0	97,1	2,9		
Savez-vous où <i>Infotox</i> est archivé ?	33	94,3	84,8	15,2		
Saviez-vous (avant de lire l'édito) que les numéros d' <i>Infotox</i> étaient téléchargeables sur le site de la STC ?	35	31,4	68,6	31,4		
Avez vous déjà téléchargé un numéro d' <i>Infotox</i> ?	35	60,0	58,3*	41,7*		
			rég. (%)	ass. rég. (%)	parf. (%)	jam. (%)
Retournez-vous à un numéro ?	33	94,3	3,0	21,2	72,7	3,0
<i>Contenu d'Infotox</i>	rép(n)	rép (%)	oui (%)	non (%)		
Le contenu actuel d' <i>Infotox</i> vous convient-il ?	32	100,0	100,0	0,0		
Trouveriez-vous utile de publier / faire publier :						
- de courtes observations ?	32	91,4	90,6	9,4		
En proposeriez-vous ?	29	82,9	58,6*	41,4*		
- des résumés de travaux, mémoires, thèses ?	31	88,6	96,8	3,2		
En proposeriez-vous ?	28	80,0	43,3*	56,7*		
Pensez-vous qu'il soit utile de poursuivre cette publication ?	35	100,0	100,0	0,0		
			ponct. (%)	rég. (%)	non (%)	
Souhaiteriez vous collaborer à la rédaction d' <i>Infotox</i> :	32	91,4	59,4	6,3	34,4	

* parmi ceux qui ont répondu positivement à la question précédente

Contenu d'*Infotox*

Il convient à tous les répondeurs, et tous les répondeurs pensent utile de poursuivre la parution. 60% se déclarent prêt à participer ponctuellement (parmi lesquels certains le font déjà).

Une dizaine de répondeurs fait des propositions sur ce qu'elle souhaiterait trouver dans *Infotox* :

- appel d'offres, projets de recherche clinique et réalisation ;
- publications de courtes observations, de travaux, de cas cliniques, d'une rubrique traitement / prise en charge (mise au point), de réponse par un « expert » à des questions, de CAT pratique (lithium, pyralène, digitales) ;
- référentiel de bases de données ;
- informations sur les nouveaux médicaments ;
- perception (et distorsion de perception) entre le public, le scientifique... vis à vis du risque.

Plus de 91 et 97% des répondeurs trouveraient utile la publication respectivement de courtes observations ou de travaux / mémoires / thèses. Mais parmi ceux ci, seulement 59% et 43% respectivement se proposeraient d'en publier.

Ces résultats devrait pouvoir alimenter la réflexion quant à l'éventuelle évolution du contenu d'*Infotox*.

PHILIPPE SAVIUC

VIENT DE PARAÎTRE

Pathologie Toxique Professionnelle & Environnementale. François Testud

Editions Eska, 2005, 672 pages, ISBN 2-7472-0757-9.

Il s'agit de la 3^e édition de « Pathologie Toxique en milieu de Travail », livre publié la première fois en 1993, réédité en 1998.

Le changement de titre fait clairement apparaître les intentions de l'auteur : prendre en compte les dimensions environnementales de la toxicologie en s'appuyant sur les connaissances acquises en pathologie professionnelle. Pour François TESTUD, la pathologie professionnelle est un bon modèle auquel on peut se référer pour aborder la pathologie environnementale ; de plus, il existe une demande évidente et croissante d'information de la population générale auprès du corps médical et plus généralement des professionnels de santé.

L'ouvrage propose une synthèse actualisée des données toxicologiques humaines portant sur les substances chimiques les plus souvent rencontrées en milieu professionnel et dans l'environnement. Une première partie, d'une cinquantaine de pages, traite de la conduite pratique d'une évaluation du risque toxique au poste de travail, de certains mécanismes de toxicité chronique (allergologie, cancérogénèse, grossesse), des principes généraux de prévention primaire et de surveillance des travailleurs exposés.

La deuxième partie, la plus importante, aborde sous forme de monographies très complètes la plupart des substances chimiques utiles à connaître.

Le livre est d'une densité remarquable. L'évolution par rapport aux éditions précédentes est évidente. François Testud nous fait profiter de sa longue expérience de médecin du travail et de responsable de la toxicovigilance au centre antipoison de Lyon.

Ce livre sera utile, sans doute même indispensable, à tous les médecins du travail, aux professionnels de santé intéressés par la santé environnementale, aux toxicologues cliniciens et analystes, voire même aux urgentistes de plus en plus investis en toxicologie. Ce livre devrait très vite trouver sa place dans de très nombreux services hospitaliers, dans les entreprises et les services inter-entreprises, dans les agences sanitaires et dans de nombreuses administrations de l'Etat.

VINCENT DANIEL

AGENDA

STC, 8 et 9 décembre 2005, Lille :
43^e Congrès STC en association avec
la Société Belgo-luxembourgeoise de
Toxicologie

Thème : habitat et toxiques

Contact : Dr Monique MATHIEU-NOLF
mmathieu@chru-lille.fr

• **SFT**, 13 et 14 octobre 2005, Brest : Congrès 2005 de la Société Française de Toxicologie, avec la collaboration de la Société Française de Pharmacologie, la Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire, la STC

Thèmes : allergies et toxiques (médicaments, cosmétiques, aliments, environnement)

Contact : www.sftox.com

• **Forum de l'urgence**, 3-4 novembre 2005, Montpellier

Thèmes :

- place du flumazénil aux urgences en 2005 (M. MATHIEU)
- psychotropes et espace QT (P. HANTSON)
- actualités des envenimations vipérines (P. HARRY)
- Dépakine et nouveaux antiépileptiques (R. BÉDRY)
- actualités des intoxications par alcools/glycols (R. DUCLUZEAU)

• **3^e Journées Internationales de Toxicologie Hospitalière**, 24 et 25 Novembre 2005, Liège

Contact : c.charlier@chu.ulg.ac.be

• **EAPCCT**, 18-21 April 2006, Prague : 26th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists

Contact : www.eapcct.org

• **SFTA**, 6-9 juin 2006, Le Touquet

Contact : www.sfta.org

• **Urgences 2006**, 7-9 juin 2006, Paris (Porte Maillot), avec notamment la 9^e journée d'urgence de la STC

Thèmes :

- addiction (cannabis, soumission chimique, drogues de rue)
- antipsychotiques (indications, effets collatéraux, intoxications)

Contact : www.urgences-lecongres.org

PRIX STC

• **Meilleur poster du congrès STC 2005, 8-9 décembre, à Lille**

Prix remis durant le congrès.

• **Meilleure publication 2004**

Appel pour le prix STC de la meilleure publication 2004. Ce prix récompense le meilleur travail en toxicologie clinique publié en 2004. L'auteur doit envoyer un tiré à part à l'adresse suivante : 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 des critères de sélection.

Prix remis durant l'assemblée générale, jeudi 8 décembre 2005, 17 heures, à Lille.

INDEX RÉCAPITULATIF des 20 premiers numéros d'Infotox

Index	date	n°
Acide valproïque (intox. ; effets métab., traitement)	juin 98	4
Alcool (intoxication) et hémodialyse	fév 04	18
Allergies alimentaires	juil 00	10
Amalgames dentaires	juil 99	7
Ammoniums quaternaires, asthme et rhinite	mars 03	17
Amphétamines de synthèse (intoxication)	mars 03	17
Animaux marins (envenimation)	mars 97	1
Arsenic en viticulture	mars 03	17
Bases de données factuelles en toxicologie (évaluation)	mars 03	17
Benzodiazépines	août 01	13
Biomarqueurs de toxicité	nov 02	16
Brûlures cutanées chimiques et risques systémiques	sep 97	2
Bupropion (intoxication)	mars 03	17
Chaîne alimentaire (sécurité)	août 01	13
Cocaïne et convulsions	fév 04	18
Envenimations - piqûres	nov 00	11
Fipronil	fév 04	18
HAP : surveillance biologique	mars 03	17
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (toxicité)	fév 99	6
Laboratoire d'analyse et prise en charge des intox.	août 01	13
Matrices biologiques alternatives : cheveu, salive, sueur	oct 98	5
Métaux ; dosage par torche à plasma	fév 04	18
Méthanol	oct 99	8
Monoxyde de carbone (intoxication)	juil 04	19
Mycologie : nouveaux syndromes d'intoxication	mars 03	17
Néphropathies toxiques d'origine médicamenteuse	mars 01	12
Neurotoxines clostridiales (mode d'action)	fév 04	18
Ozone	jan 98	3
Plan National Santé-Environnement	mars 05	20
Plan Santé-Travail	mars 05	20
Pollution atmosphérique	mars 00	9
Prélèvements d'organes et intoxications	nov 01	14
Prise en charge des intoxications par amatoxines	juil 04	19
Psychotropes nouveaux et espace QT	mars 03	17
Scorpionisme	juin 02	15
Soumission chimique	août 01	13
Syndromes en toxicologie (actualisation)	août 01	13
Terrorisme chimique	juil 04	19
Toxicologie analytique (nouveau)	mars 03	17

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en décembre 2005