

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°30 - AVRIL 2009

Société de Toxicologie Clinique

Président

Dr M. MATHIEU-NOLF (Lille)

Vice-Présidents

Pr F. BAUD (Paris)

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Secrétaire Général

Dr F. FLESCH (Strasbourg)

Secrétaire Associé

Dr P. SAVIUC (Grenoble)

Trésorier

Dr R. GARNIER (Paris)

Trésorier Associé

Dr C. CABOT (Toulouse)

Membres Délégués

Dr L. DE HARO (Marseille)

Webmaster

Dr P. NISSE (Lille)

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

F. BAUD,

N. FOUILHÉ SAM-LAÏ,

R. GARNIER, P. SAVIUC

Sommaire

Édito 1

Notes de lectures 3

Vie de l'association 7

Agenda 8

Publications..... 8

Bloc Notes

Congrès de la Société
Française de Toxicologie
Analytique à La Rochelle,
les 10-12 juin 2009

Édito

TOXIDROMES INDUITS PAR L'OXYDE DE CARBONE ET LE CYANURE : SIMILITUDES ET DIFFÉRENCES

Dans tous les articles, même des plus grandes revues, les livres et traités de toxicologie clinique, l'on peut trouver la phrase sans cesse répétée au cours des décennies que les signes et symptômes induits par les gaz asphyxiants en général et plus particulièrement le monoxyde de carbone (CO) et le cyanure (CN) sont identiques et ne permettent pas de les distinguer. S'il est vrai que les listes académiques respectives des signes et symptômes apparaissent extrêmement proches et leur différence imperceptible, la pratique clinique et l'analyse critique de la littérature montrent qu'il n'en est rien et ce d'autant moins que l'intoxication est plus grave. D'où vient cette confusion ? Trois raisons principales ont abouti à cet amalgame et à sa persistance : 1) l'absence de prise en compte par les cliniciens des principes généraux de la toxicité des gaz ; 2) la difficulté à détecter les effluents gazeux des produits de combustion autres que le CO ; 3) l'absence de réalisation de prélèvements sanguins précoces sur les lieux de l'intoxication.

• Absence de connaissance par les cliniciens des principes généraux de la toxicité des gaz

Fritz HABER (1868-1934) a été un grand expert de la chimie d'abord et de la toxicologie des gaz ensuite. Grand expert car c'est lui qui découvrit le procédé de synthèse de l'ammoniac ouvrant la porte aux synthèses d'engrais et mettant l'humanité à l'abri de la famine. Pour cette découverte, il reçut en 1919 le prix NOBEL de chimie. Grand toxicologue car c'est lui qui eut le triste privilège de conseiller l'armée allemande dans le choix du chlore comme gaz de guerre durant la première guerre mondiale. Enfin, dans une recherche sur

les insecticides, HABER fut le découvreur du Zyklon B qui devint tristement célèbre au cours de la deuxième guerre mondiale. C'est dire si HABER connaissait la toxicité des gaz. Il la connaissait si bien qu'il édicta la première loi de toxicité des gaz qui s'appelle d'ailleurs la loi de HABER. Elle a été et reste utilisée à travers le monde pour tous les sujets ayant trait à la toxicité aiguë des gaz. La loi de HABER dit que l'effet létal (E) d'un gaz est proportionnel à sa concentration atmosphérique (C) et à la durée d'exposition (Δt).

$$E = C \times \Delta t$$

La loi de HABER a été appliquée à tous les gaz y compris le CO et le CN. Même avec quelques exceptions, la loi de HABER a toujours été vérifiée. Il n'y a donc pas de raison de l'ignorer et il convient d'en étudier les conséquences.

Que disent les données de toxicité humaine ? Tous les auteurs ayant publié sur l'intoxication pure par le CO ont constamment montré le rôle de la durée d'exposition dans la sévérité des signes d'intoxication oxycarbonée. A l'inverse l'acide cyanhydrique est connu pour la rapidité de son action qui entraîne des défaillances vitales en quelques secondes. Faut-il le rappeler, ce n'est pas sans raison que, dans les camps d'extermination lors de la dernière guerre mondiale, de même que dans certains états des Etats-Unis, avait été choisi le CN comme agent létal des chambres à gaz. Les romains utilisaient le CO pour certaines exécutions capitales, ils ne connaissaient pas le CN.

Dans leur programme monstrueux d'extermination, les nazis ont d'abord essayé le CO des gaz d'échappement mais avec des résultats tellement décevants qu'ils se sont tournés en Décembre 1941 vers le Zyklon B, précurseur du CN. .../...

**48^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique
2^e trimestre 2010 à Marseille**

Dans un livre poignant, POLIAKOV a rapporté que dans une chambre à gaz la mort survenait entre 3 et 10 minutes. De la loi de HABER, on peut conclure que si le CO et le CN peuvent arriver au même effet, la durée d'exposition aboutissant à ce même effet n'est pas dans la même échelle de temps, de l'ordre de la dizaine d'heures pour le CO, de l'ordre de quelques minutes pour le CN. Il découle aussi de cette loi que plus la concentration atmosphérique augmente, plus le délai diminue, sans jamais cependant annuler la différence entre les deux gaz.

• **Détection des effluents gazeux de la combustion des matériaux**

Tous les matériaux organiques contenant, par définition, du carbone, il est donc normal que leur combustion produise toujours beaucoup ou peu de CO. Le CO possède l'avantage d'être un gaz stable, facile à doser que ce soit sous forme de gaz ou d'effet biologique exprimé en pourcentage de carboxy-hémoglobine (autrefois appelé coefficient d'empoisonnement de Balthazard). Est-ce à dire pour autant que le CO est le seul toxique dégagé par la combustion des matières organiques ? La tentation est facile, et c'est ce qui prévaut actuellement puisque tout ce qui dégage du CO est basiquement qualifié « d'intoxication oxycarbonée ». Mais ceci n'est vrai que pour la combustion des alcanes (méthane, propane, butane) dont la combustion ne peut produire que CO, CO₂ et H₂O. En faisant l'hypothèse d'une absence de toxicité du CO₂, la toxicité des produits de combustion des alcanes est celle du CO. Ceci n'est déjà plus vrai pour les fumées de voiture. En effet, l'une des caractéristiques des gaz d'échappement est leur richesse en monoxyde d'azote (NO) produit dans la chambre de combustion des moteurs à explosion. L'un des rôles des pots catalytiques, obligatoires depuis 1993, est d'ailleurs d'assurer la transformation du CO et du NO en composés moins toxiques. Pourquoi essayer de l'éliminer si le NO n'est pas toxique ? Toutes les études concordent pour montrer que la pollution urbaine liée aux oxydes d'azote produits par les gaz d'échappement est un facteur maintenant reconnu de morbi-mortalité environnementale. Résumer la toxicité au seul CO est encore moins vrai pour les fumées d'incendie. Des études de toxicité des produits de combustion menées tant au Royaume-Uni qu'aux USA ont montré que la toxicité des produits de combustion des matériaux organiques, naturels ou synthétiques, pouvait être modélisée en connaissant la concentration atmosphérique de 6 à 7 gaz produits, dont le CO et le CN. A partir de ces connaissances expérimentales, il apparaît possible d'affirmer qu'une partie des signes et symptômes rapportés au CO sont le fait du CN masqué par le CO. Ceci est certain pour les hyperlactacidémies majeures chez des victimes d'incendie rapportées au CO et où il a été clairement démontré dans une étude prospective qu'elles étaient en fait dues au CN.

• **Absence de réalisation de prélèvements sanguins sur les lieux de l'intoxication**

Il n'est pas une spécialité médicale qui accepterait un diagnostic approximatif où les standards ne seraient pas respectés. Il ne viendrait à l'idée de personne de se passer des prélèvements bactériologiques avant de commencer un traitement antibiotique. Alors pourquoi

accepter aussi que le minimum diagnostique qui est la réalisation d'un prélèvement de sang sur tube hépariné fermé fait sur les lieux de l'intoxication chez des victimes symptomatiques ne soit jamais réalisé lors de suspicion d'intoxication oxycarbonée ou cyanhydrique ? Quel est l'intérêt de médicaliser les secours si c'est pour rester à un niveau médical digne du XIX^{ème} siècle où les dosages toxicologiques étaient une rareté. Imaginerait-on de discuter d'un diagnostic d'infarctus sans CPK ou troponine, d'une septicémie sans hémocultures ? L'absence de réalisation de dosages toxicologiques participe grandement à l'errance diagnostique toxicologique dans la mesure où des dosages fiables existent tant pour le CO que pour le CN. En 2009, ne pas réaliser de tels prélèvements chez une victime symptomatique avant tout traitement spécifique (alors qu'un abord veineux permettant ces prélèvements va être posé) devrait être érigé au rang de la faute médicale.

• **Similitudes et différences des toxidromes induits par le CO et le CN**

Une telle analyse est possible car certains auteurs, dont il faut honorer la perspicacité, ont publié des séries très souvent importantes d'intoxications pures par le CO permettant d'en individualiser le toxidrome. Parallèlement, l'intoxication cyanhydrique, bien plus rare, a fait l'objet de rapports de cas isolés le plus souvent et rarement de séries comptant tout au plus la dizaine d'intoxications. Il n'en reste pas moins que les rapports détaillés de cas permettent aussi de cerner le toxidrome cyanhydrique. Cette revue n'apporte que les résultats préliminaires de travaux en cours. Sur le plan neurologique les intoxications CO et CN se caractérisent par de nombreuses différences : les symptômes les plus fréquemment rapportés au cours des intoxications CO sont céphalées et vertiges qui ne sont qu'exceptionnellement rapportés au cours des intoxications par le CN. Les deux gaz peuvent induire des troubles cognitifs à titre de confusion mentale, lenteur d'idéation, agitation, mais ces symptômes sont rarement rapportés. La perte de connaissance transitoire est le fait du CO, ce terme n'a été que très rarement rapporté au cours des intoxications par le CN, par contre le CN est une cause de coma qui est le trouble neurologique le plus fréquemment rapporté. A l'inverse, le CO, hors les incendies, est devenu une cause exceptionnelle de coma, il peut survenir mais il est alors toujours le fait d'intoxications prolongées. Une mydriase est fréquemment rapportée au cours des intoxications par le CN alors que l'observation clinique de milliers d'intoxications oxycarbonées n'a jamais rapporté d'anomalies pupillaires hormis dans les comas dépassés. L'hypoxie tissulaire induite par le CO survient alors que la PaO₂ est normale, ceci explique le fait connu depuis les années 40 que le CO ne modifie pas la fréquence respiratoire ni le mode ventilatoire en dehors de complications à type de pneumopathie d'inhalation. A l'inverse, le mode ventilatoire est quasi-constamment perturbé lors d'une intoxication cyanhydrique que ce soit sur le mode hyperpnée ou polypnée liée à l'acidose lactique ou sur le mode bradypnée voire apnée par action directe du CN sur les centres respiratoires. De façon intéressante, aussi bien le CO que le CN ont été rapportés comme une cause d'œdème pulmonaire, mais celui-ci est extrêmement rare au cours de ces

deux intoxications. Sur le plan cardiovasculaire, le CO n'est pas un déresseur du système cardiovasculaire. Dans l'immense majorité des cas, tant le pouls que la pression artérielle sont normaux au cours des intoxications par le CO. Le CO peut provoquer une cardiopathie ischémique avec dysfonction ventriculaire gauche mais la pression artérielle est habituellement conservée. Ainsi, les collapsus cardiovasculaires sont rarement rapportés au cours des intoxications oxycarbonées. A l'inverse, le CN altère de façon précoce le système cardiovasculaire, l'un des principaux signes est une tachycardie survenant chez un sujet comateux non fébrile. Après une brève phase, qui peut cependant être observée cliniquement, de poussée hypertensive liée au rush catécholaminergique provoqué par le CN, la pression artérielle baisse progressivement de façon significative inversement corrélée aux concentrations sanguines de CN pour arriver à un état d'arrêt cardio-respiratoire, l'arrêt respiratoire précédant l'arrêt cardiaque. Sur le plan métabolique, et malgré les dires d'un grand expert du CN, les deux intoxications peuvent provoquer une hyperglycémie qui n'est pas discriminante. Par contre, le CN va induire une acidose lactique avec compensation respiratoire sans hypoxémie. Le CN est une cause réelle d'acidose lactique. A l'inverse, l'intoxication pure par le CO n'est qu'une cause d'hyperlactacidémie, sans réelle acidose. Les valeurs communément observées lors des intoxications graves par le CO sont de l'ordre de 3 mmol/L, arrivant au maximum à 8 mmol/L pour des durées d'exposition au CO dépassant les 8 heures. A l'inverse, il apparaît difficile d'évoquer une intoxication significative par le CN si la lactacidémie n'est pas au moins égale à 8 mmol/L avec fréquemment des valeurs dans l'éventail de 13 à 20 mmol/L. Enfin comme mode de découverte, l'arrêt cardiorespiratoire est un mode de présentation d'environ un quart des intoxications CN alors qu'il n'est qu'exceptionnel au cours des milliers d'intoxications oxycarbonées rapportées, même si en raison de sa fréquence le CO reste la première cause de mort toxique domestique, toutes causes d'intoxications oxycarbonées confondues, ce qui majore le rôle du CO et minore celui du CN puisque celui-ci n'est jamais dosé. Et pourtant, le débat n'est pas clos, mais toutes les publications sur le CO insistent sur l'absence ou la très faible corrélation entre taux d'HbCO et sévérité clinique. A l'inverse, les études sur le CN montrent la corrélation qui existe entre le dosage du cyanure sur sang total avant traitement antidotique et aussi bien la baisse de la pression artérielle, que celle du pH artériel, l'augmentation de la lactacidémie et celle du trou anionique. Malheureusement, l'ignorance médicale et les stéréotypies de comportement font que l'HbCO est toujours mesurée et le CN jamais, empêchant par la même tout progrès dans la connaissance de la toxicologie des gaz.

● Conclusion

En 2009, il est possible de dire que les toxidromes induits par le CO et le CN sont différents. S'il est vrai que, qualitativement, les deux gaz peuvent parfois induire les mêmes symptômes, les différences concernant leur fréquence de survenue et leur intensité suffisent à caractériser ces deux intoxications. Pour un trouble neurologique similaire,

le CN altère profondément et rapidement les fonctions vitales que sont la respiration, la circulation et la respiration cellulaire, ce que le CO ne fait qu'au prix de très longues durées d'exposition. La médecine a progressé par un souci constant de classification soigneuse autant des maladies que de leurs causes. La toxicologie médicale ne fera des progrès qu'en abandonnant l'approche superficielle et globalisante des intoxications aiguës, en s'inscrivant dans une démarche scientifique et médicale de recherche des causes exactes de celles-ci. Elle doit utiliser à bon escient son outil diagnostique qu'est l'analyse toxicologique sur un prélèvement adapté à la problématique.

Frédéric BAUD

NOTES DE LECTURE

● **Chélation malencontreuse.** D'assez nombreuses publications récentes défendent l'hypothèse d'une origine toxique possible de l'autisme sans en apporter de preuve même limitée. L'agent chimique le plus souvent incriminé est le mercure ; le plomb et d'autres métaux sont également suspectés par certains auteurs. Le médecin d'un enfant autiste de 5 ans lui a prescrit de l'EDTA, parce que sa plomburie spontanée était de 15 µg/g créatinine (!). Au décours immédiat de la 3^e injection intraveineuse, l'enfant a fait un arrêt cardiaque. Il a été réanimé médicalement, sans succès ; l'administration intraveineuse de calcium a fait partie de la réanimation symptomatique. Malgré cela, à l'arrivée en milieu hospitalier, la calcémie était de 68 mg/L. L'enfant est mort. Le médecin avait administré de l'EDTA disodique au lieu d'EDTA calcicodisodique, ce qui explique l'hypocalcémie (*Baxter AJ & Krenzelok EP. Clin Toxicol 2008; 46: 1083-4*). On est accablé de l'accumulation des preuves de l'incompétence de ce praticien : la croyance en l'existence d'un lien causal entre intoxication par le plomb et autisme n'est pas la pire ; l'utilisation d'un indicateur biologique inadéquat et l'interprétation inapte des résultats de la mesure entraînant la prescription inadaptée d'une chélation non plus : ce qui a tué l'enfant, *in fine*, c'est l'emploi d'EDTA disodique au lieu d'EDTA calcicodisodique.

● **Bupropion et effets indésirables.** Au cours des trois premières années de la commercialisation en France du bupropion (Zyban®) pour le sevrage tabagique (septembre 2001 - septembre 2004), 698 000 patients en ont consommé. Des effets indésirables ont été rapportés au système français de pharmacovigilance ou au laboratoire pharmaceutique dans 1 682 cas (*Beyens MN et al. Drug Safety 2008; 31: 1017-26*). Vingt huit pour cent (28%) de ces accidents étaient sévères : principalement des réactions allergiques (31,2%), des complications neurologiques (22,5%), en particulier des convulsions (chez des maladies épileptiques dans environ 50% des cas), des effets psychiatriques (17,3%), principalement des suicides ou des tentatives de suicide et des effets cardiovasculaires, accidents ischémiques (10,1%) ou mort subite (2,3%), généralement chez des malades porteurs de coronaropathies. La médiane du délai de survenue de tous ces effets indésirables était de 12-14 jours.

• **1,3-butadiène et cancer.** La cancérogénicité du 1,3-butadiène est réévaluée dans la dernière monographie éditée du Centre international de recherche sur le cancer (*IARC (Lyon) 2008; vol 97: 43-184*). Les experts concluent à l'existence de preuves suffisantes de la cancérogénicité du 1,3-butadiène chez l'animal et chez l'homme. Expérimentalement, l'inhalation répétée de 1,3-butadiène a induit des lymphomes et des tumeurs malignes solides de diverses localisations chez la souris, des cancers pancréatiques, testiculaires, thyroïdiens, des tumeurs mammaires, de l'utérus et des glandes de Zymbal, chez le rat. Quant aux études épidémiologiques, elles indiquent des excès de risque de leucémie et de lymphome associés à l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène qui augmentent avec la dose cumulée. Le 1,3-butadiène est donc classé dans le groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'homme.

• **Cuivre et carence.** La carence en cuivre peut être à l'origine d'un syndrome associant une anémie hypochrome et microcytaire avec une ferritinémie basse, une leucopénie, une dyslipidémie, des atteintes neurologiques médullaire et périphérique, des troubles du rythme cardiaque. Elle peut résulter d'une carence d'apport ou d'un syndrome de malabsorption, mais elle peut aussi avoir des causes toxiques : prise de chélateurs du cuivre ou intoxication chronique par le zinc (les deux métaux utilisent le même système de transport actif pour leur absorption digestive). Quatre cas de myélopathie consécutive à une carence en cuivre résultant elle-même d'une intoxication chronique par le zinc viennent d'être rapportés chez des porteurs de dentiers qui utilisaient des adhésifs riches en zinc (1 à 34 g/kg) (*Nations SP et al. Neurology 2008; 71: 639-43*).

• **Césium et bleu de Prusse.** L'équipe du centre antipoison de Hong Kong (*Chan YC et al, Clin Toxicol 2008; 46: 594 [abstract]*) a traité par le bleu de Prusse une intoxication par le césium. La victime était une femme de 65 ans qui consommait du chlorure de césium pour le « traitement » d'un cancer rectal. Elle avait une diarrhée, un allongement de l'espace QT qui s'est compliqué d'épisodes répétés de torsades de pointes. La concentration sérique du césium était de 288 µmol/L. Elle a reçu 3 g de bleu de Prusse 3 fois par jour pendant 4 semaines. Elle a guéri en 14 jours. La demi-vie du césium était de 61,7 jours avant l'introduction du bleu de Prusse et de 12,2 jours après.

• **Lentinus edodes et CPK.** Des souris ont reçu 3, 6 ou 9 g/kg/j d'*Agaricus bisporus* (champignon de Paris), *Lentinus edodes* (Shiitake) ou *Pleurotus ostreatus* (pleurote en huître) [les poids sont en champignon sec] pendant 5 jours. Une augmentation modérée, mais dose-dépendante, de la bilirubinémie a été observée avec *A. bisporus* et *L. edodes*. Avec ce dernier champignon, une augmentation (également dépendante de la dose) de l'activité de la CPK a aussi été notée. Avec *P. ostreatus*, c'est une augmentation de l'activité de l'ALT qui est apparue, mais seulement à la plus forte dose (*Nieminen P et al. Fd Chem Toxicol 2009; 47: 70-4*). Les examens histologiques hépatique et musculaire étaient normaux dans tous les groupes, en fin d'étude. La même équipe avait déjà montré, dans le même système expérimental,

une élévation de l'activité de la CPK quand les animaux recevaient différents champignons sauvages considérés comme comestibles (cèpes, girolles, pieds de mouton, diverses russules) [*Nieminen P et al. Exp Biol Med 2006; 231: 221-8*]. *L. edodes* peut être ajouté à la liste. Les effets observés dans ces études expérimentales sont (statistiquement significatifs mais) modérés. Cependant, dans tous les cas, les champignons secs ne représentaient que 1,8 à 5,4% de l'alimentation quotidienne et la durée totale de l'exposition n'était que de 5 jours.

• **Chlorure de vinyle et cancer.** Le chlorure de vinyle monomère est depuis plus de 20 ans classé dans le groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'espèce humaine du Centre international de recherche pour le cancer (CIRC). Sa cancérogénicité vient d'être réévaluée par le CIRC. (*IARC (Lyon) 2008; vol 97: 311-443*). Le classement ne change pas (groupe 1) mais au risque d'angiosarcome hépatique retenu lors de la précédente évaluation s'ajoute celui d'adénocarcinome hépatocellulaire.

• **Saturnisme infantile.** Un récent article (*Bretin P et al, BEH 2008; 44: 421-4*) décrit les résultats du dépistage du saturnisme infantile en France de 1995 à 2005. Il montre l'importante extension de l'activité de dépistage : 3 357 enfants ont été prélevés en 1995, 9 052 en 2005. Malgré cela, la fraction de la population infantile testée reste très faible : la probabilité d'un prélèvement de primo dépistage avant l'âge de 7 ans est de 1,4%. L'activité de dépistage est très hétérogène : les deux tiers des prélèvements sont effectués en Île-de-France. La population d'enfants bénéficiant d'un primo dépistage dont la plombémie était au moins égale à 100 µg/L (seuil définissant le saturnisme infantile) était de 24,3% en 1995 et de 4,7% en 2005 (817 cas en 1995, 422 en 2005). Cette réduction de l'incidence des cas dépistés traduit probablement une réduction de la prévalence de l'intoxication saturnine en France, mais l'extension du dépistage à des populations moins exposées joue également un rôle. La découverte de 400 à 500 nouveaux cas annuels alors que le dépistage n'est mis en œuvre que dans une petite partie du territoire national, indique que le saturnisme infantile reste un important problème de santé publique.

• **Exposition au benzène.** Une équipe italienne a mesuré l'exposition au benzène de 114 policiers travaillant en zone urbaine (*Barbieri A et al. Chemosphere 2008; 74: 64-9*). Elle était comprise entre 1,9 et 66,8 µg/m³ pendant les heures de travail (l'exposition de la population générale, non fumeuse est généralement inférieure à 5 µg/m³) et très influencée par le tabagisme des intéressés. A ces niveaux d'exposition, la concentration urinaire de benzène restait un bon indicateur de l'exposition alors que celle de l'acide S-phénylmercapturique n'était pas corrélée à l'exposition externe et ne permettait pas non plus d'identifier le statut tabagique des policiers.

• **Molybdène et spermatotoxicité.** On connaît bien les effets nocifs de l'exposition au plomb ou au cadmium sur la qualité du sperme et la fertilité masculine. Ce ne sont pas les seuls éléments qui

soient toxiques pour la fertilité. Une étude récente a recherché des corrélations entre les différents paramètres de la qualité du sperme et les concentrations sériques de l'arsenic, du cadmium, du chrome, du cuivre, du manganèse, du mercure, du molybdène, du plomb, du sélénium et du zinc chez 219 hommes consultant dans un service spécialisé dans l'exploration de l'infertilité conjugale (Meeker JD et al. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1473-9). Elle a montré une relation dose dépendante négative entre la concentration sérique de molybdène et la concentration de spermatozoïdes dans les éjaculats et une liaison positive avec la concentration de formes anormales. Ces relations persistaient après ajustement sur l'âge, le tabagisme et les concentrations sériques des autres éléments mesurés. Les effets de l'augmentation de la concentration sérique de molybdène sur la qualité du sperme étaient aggravés chez les individus dont les concentrations sériques de cuivre et/ou de zinc étaient basses.

● **Contraception orale et asthme.** Une étude transversale conduite au Danemark, en Estonie, en Islande, en Norvège et en Suède, entre 1999-2001, a interrogé des femmes sur leur contraception et leur santé respiratoire en utilisant un questionnaire envoyé par la poste. Le taux de réponse a été de 77%. Après avoir éliminé les femmes enceintes, celles qui étaient âgées de plus de 45 ans et celles qui avaient un traitement hormonal suppléatif, 5 791 femmes âgées de 25 à 44 ans ont finalement été incluses dans l'étude. Après ajustement sur le tabagisme, la notion de règles irrégulières, l'âge, l'indice de masse corporelle, le type de logement et le centre d'étude, la prise de pilule contraceptive était significativement associée à des excès de risques de maladie asthmatique (OR: 1,42 ; IC95%: 1,09-1,86), d'asthme associé à une rhinite allergique (OR: 1,48 ; IC95%: 1,08-2,08) et de rhinite allergique (OR: 1,25 ; IC95%: 1,06-1,48). Ces associations ont été retrouvées dans chacun des centres participant à l'étude. Quand l'indice de masse corporelle (BMI) était pris en compte, l'association était présente chez les femmes de poids normal ou en surpoids, mais pas chez les maigres (BMI < 20). [MacSali F et al. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 391-7].

● **Tabagisme, fente palatine et fermeture du tube neural.** Plusieurs études épidémiologiques indiquent un excès de risque modéré (RR~1,5) de fente orofaciale associé au tabagisme pendant la grossesse. Les données concernant l'association du tabagisme foetal et le risque de défaut de fermeture du tube neural sont contradictoires. Une étude multicentrique (Shaw GM et al. *J Pediatr* 2009; 154: 17-9) a comparé les concentrations sériques de cotinine en milieu de grossesse de femmes ayant donné naissance à des enfants sans malformation (409), ou avec une fente orofaciale (89) ou un défaut de fermeture du tube neural (80). L'exposition au tabac a été définie comme une concentration sérique de cotinine supérieure à 2 µg/L. Les odds ratios pour les risques de fente orofaciale et de défaut de fermeture du tube neural étaient respectivement de 2,4 (IC95%: 1,1-5,3) et de 0,6 (IC 95% : 0,1-2,5), en cas d'exposition (après ajustement sur l'origine ethnique, l'âge et la concentration sérique de folates).

● **Paroxétine, fluoxétine et malformations.** Une étude multicentrique (Diav-Citrin O et al, *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 695-705) a comparé les urines de grossesse de 410 femmes exposées à la paroxétine et 314 à la fluoxétine (dans les deux cas, pendant le premier trimestre de la grossesse) à celles de 1 467 grossesses témoins. Après exclusion des anomalies génétiques et cytogénétiques, il y avait un excès de risque de malformation associé à l'exposition pendant la vie fœtale à l'un des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les principales malformations observées touchaient le système cardiovasculaire. Les odds ratios de ces dernières étaient de 3,47 (IC95%: 1,13-10,6) pour la paroxétine et de 4,81 (IC95%: 1,56-14,7) pour la fluoxétine. Après ajustement sur les facteurs de confusion possibles (et en particulier sur le tabagisme), ils n'étaient plus statistiquement significatifs que pour la fluoxétine : respectivement 2,66 (IC95%: 0,80-8,90) et 4,47 (IC95%: 1,31-15,3).

● **Héroïne et adultérant.** Une publication récente (Hoffman RS et al. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 548-53) rapporte une série de cas d'intoxication par un produit d'adultération de l'héroïne, observés dans le New Jersey. Au décours de la prise, les utilisateurs se sont plaints de palpitations et de douleurs thoraciques, d'une anxiété et d'une agitation. Ils étaient tachycardes, hypotendus et le bilan biologique révélait une acidose métabolique, une hyperlactacidémie, une hyperglycémie et une hypokaliémie. Selon vous quel était le produit en cause ? [Réponse en fin de rubrique]

● **Imazéthapyr et cancer.** Cet herbicide introduit sur le marché à la fin des années 1980 n'est pas commercialisé en France. Une étude de cohorte prospective conduite chez 57 311 travailleurs agricoles américains recrutés entre décembre 1993 et décembre 1997 et suivis jusqu'en décembre 2004, a recherché des excès de risque de cancer associés à l'exposition professionnelle à l'imazéthapyr. Dans cette cohorte, pendant la période considérée, 20 646 applicateurs (42%) y ont été exposés. Les risques de cancers coliques et des voies urinaires augmentaient significativement avec l'exposition cumulée à l'imazéthapyr. Quand on comparait la fraction la plus exposée aux témoins non exposés, les excès de risque des deux tumeurs étaient respectivement de 78 et 137% (Koutros S et al. *Int J Cancer* 2009; 124: 1206-12). L'imazéthapyr est un composé hétérocyclique azoté. Expérimentalement, il n'a pas induit de cancer après administration orale répétée, chez le rat et la souris.

● **Mercure métallique dans l'appendice cæcal.** L'ingestion de mercure élémentaire est généralement très bien tolérée : le métal n'est que très faiblement absorbé dans le tube digestif. La seule complication rapportée est une appendicite, quand le mercure se loge dans l'appendice. Une publication récente (Rusyniak DE & Vanagas KA, *Clin Toxicol* 2008; 46: 831-3) montre à partir d'un nouveau cas et d'une revue de la littérature que la contamination de l'appendice n'implique pas l'appendicite : dans la plupart des cas, il n'y a pas de réaction notable et le mercure est progressivement éliminé de l'appendice et du tube digestif par les voies naturelles, ce qui est

un fort argument à l'encontre de l'appendicectomie systématique recommandée par certains auteurs en cas de contamination de l'appendice par du mercure métallique, dans le but de prévenir appendicite et péritonite mercurielle.

● **Oxyde d'éthylène et cancer.** L'une des dernières monographies du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) réévalue la cancérrogénicité de l'oxyde d'éthylène (*IARC (Lyon) 2008 ; vol 97: 185-309*). Expérimentalement, l'inhalation répétée d'oxyde d'éthylène a induit des tumeurs bronchopulmonaires, de l'utérus et des glandes mammaires, ainsi que des lymphomes, chez la souris. Elle a augmenté l'incidence des leucémies à cellules mononucléaires, des tumeurs cérébrales et des mésothéliomes péritonéaux, chez le rat. Des études épidémiologiques anciennes avaient montré des excès de risque de tumeurs des tissus lymphatiques et hématopoïétiques.

Des mises à jour récentes de plusieurs de ces études ne montrent plus d'excès de risque statistiquement significatif, mais dans l'une d'entre elles, il persiste une corrélation entre le risque de tumeurs des tissus lymphatiques et l'exposition cumulée à l'oxyde d'éthylène, limitée aux hommes de la cohorte. Sur ces bases, les experts du CIRC ont estimé qu'il y avait des preuves suffisantes de la cancérrogénicité de l'oxyde d'éthylène chez l'animal et que les preuves de la cancérrogénicité étaient limitées chez l'homme (ce qui pourrait être considéré comme une évaluation pessimiste des données disponibles). Cette double évaluation aurait dû entraîner un classement de l'oxyde d'éthylène dans le groupe 2A des agents probablement cancérogènes pour l'homme, mais les experts ont considéré que la génotoxicité de l'oxyde d'éthylène justifiait une inscription dans le groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'espèce humaine (...).

● **Cadmium et ostéoporose.** Une étude récente (*Gallagher CM et al. Environ Health Perspect 2008; 116: 1338-43*), utilisant les données des cohortes NHANES 1998-94 et 1999-2004, montre que le risque d'ostéoporose diagnostiquée par la mesure de la densité osseuse, chez les femmes de 50 ans ou plus, est augmenté de plus 40% (OR: 1,43 ; IC95%: 1,02-2,00), lorsque leur cadmiurie est comprise entre 0,5 et 1 µg/g créatinine, par comparaison avec les femmes du même âge dont la cadmiurie est inférieure à 0,5 µg/g créatinine. C'est une observation inattendue car l'on considère généralement que la déminéralisation est la conséquence de l'atteinte tubulaire rénale et que celle-ci n'apparaît que lorsque la cadmiurie dépasse 2 µg/g créatinine.

● **Adduit cystéinyl-paracétamol et hépatite.** La N-acétyl-para-benzoquinoneimine (NAPQI), métabolite toxique du paracétamol, est neutralisée par conjugaison avec le glutathion. Elle peut aussi se lier à des résidus cystéinyl de protéines cellulaires et on considère généralement que c'est l'un des mécanismes des effets hépatotoxiques quand les réserves hépatocytaires de glutathion sont consommées. Des travaux expérimentaux ont montré que des adduits à la cystéine apparaissent dans les hépatocytes et dans le sérum de souris intoxiquées par le paracétamol. Plusieurs équipes ont évalué la recherche d'adduits cystéinyl-paracétamol pour le

diagnostic et le pronostic des intoxications humaines par le paracétamol.

Un article récent (*Bond GR. Clin Toxicol 2009; 47: 2-7*) fait le point sur ces recherches. De fait, des adduits circulants ont été détectés en cas d'intoxication par le paracétamol responsable d'une hépatite, mais aussi chez des patients porteurs d'une hépatite d'une autre cause mais qui avaient consommé du paracétamol et également chez des consommateurs de paracétamol, en l'absence d'hépatite. La détection d'adduits paracétamol aux protéines plasmatiques chez un patient atteint d'une hépatite n'implique donc pas que le médicament soit la cause de la maladie. A la phase aiguë d'une hépatite due au paracétamol, les concentrations plasmatiques d'adduits sont 50 à 100 fois plus élevées que lorsque le paracétamol est pris à dose thérapeutique, mais les concentrations décroissent alors rapidement (parallèlement à celles des enzymes hépatiques) et peuvent devenir indétectables après quelques jours. Inversement, il n'y a pas de preuve qu'en cas d'hépatite aiguë d'une autre cause, chez un patient traité par le paracétamol, la cytolyse brutale des hépatocytes ne puisse pas entraîner une augmentation importante de la concentration des adduits circulants. Par ailleurs, en cas d'hépatite certainement due au paracétamol, la surveillance des variations de la concentration plasmatique des adduits est sans intérêt, car ces variations sont strictement parallèles à celles des activités des enzymes hépatiques.

● **Platine et prothèse mammaire.** Il y a du platine dans les prothèses mammaires en silicone. Il provient de l'hexachloroplatinate qui est utilisé comme catalyseur des silicones. Un article récent (*Maharaj SUM. Arch Environ Occup Health 2007; 62: 139-46*) fait la synthèse des données disponibles : les prothèses mammaires contiennent 1 à plusieurs milligrammes de platine. Le platine des prothèses peut migrer et contaminer les tissus et les fluides biologiques des porteurs. Les concentrations de platine dans les urines et le plasma des femmes portant des prothèses en silicone sont plus élevées que celles mesurées chez des témoins sans prothèse mammaire ou porteuses de prothèses contenant une solution saline (il n'y a pas de platine dans ces dernières prothèses), mais elles restent du même ordre de grandeur (de l'ordre du µg/g créatinine pour les concentrations urinaires).

● **Amalgame dentaire et atteintes rénales.** Une étude prospective de la toxicité rénale des amalgames dentaires a récemment été publiée (*Woods JS et al. Environ Res 2008; 108: 393-9*). Cent sept (507) enfants âgés de 8 à 12 ans au moment de l'inclusion dans l'étude ont eu des caries traitées par des amalgames ou des composites après tirage au sort. Ils ont ensuite été suivis pendant 7 ans avec, chaque année, un bilan biologique recherchant des atteintes rénales glomérulaire, tubulaire proximale ou tubulaire distale, en mesurant les concentrations urinaires d'albumine, d'α-glutathion transférase (GSTα) et de GSTπ, ajustées sur celle de la créatinine. Il n'a été observé aucune différence entre les deux groupes.

● **Incinérateurs d'ordures ménagères et cancer.** Une étude écologique française (*Daniau C et al. BEH;*

2009; 60-4) a analysé la relation entre l'exposition aux émissions atmosphériques des incinérateurs d'ordures ménagères et l'incidence des cancers de l'adulte. Près de 135 000 cas de cancer ont été collectés pour environ 25 millions de personnes-années. L'exposition a été caractérisée par le dépôt surfacique accumulé de dioxines calculé par modélisation. Des excès de risque faibles (RR < 1,3) mais statistiquement significatifs ont été calculés pour une augmentation de l'indicateur d'exposition du 25^{ème} au 90^{ème} percentile pour les cancers toutes localisations confondues chez les femmes, les cancers du sein chez les femmes, les lymphomes non-hodgkiniens dans les deux sexes, le myélome multiple chez l'homme. Cette étude écologique ne permet pas d'établir que les associations observées sont causales, mais les excès de risque observés pour certaines tumeurs sont cohérents avec les données déjà publiées.

● **Vésicule biliaire de carpe.** L'équipe du centre antipoison de Hong Kong a récemment rapporté un cas d'intoxication aiguë secondaire à l'ingestion d'une vésicule biliaire de carpe (*Kung SW et al. Clin Toxicol 2008; 46: 753-7*). Elle s'est traduite par la survenue de douleurs épigastriques et de nausées, 2 heures après la consommation d'une seule vésicule biliaire préalablement cuite pendant 45 minutes. Au cours des heures suivantes sont apparues une cytolysé hépatique (pic de l'ALT à 350 N à H₁₃) puis une insuffisance rénale aiguë oligo anurique (pic de créatinine à 800 µmol/L à J₉). La patiente a quitté l'hôpital à J₂₆ avec un bilan hépatique normal et une fonction rénale en cours de normalisation. Une revue de la littérature a permis d'identifier 15 articles en anglais et 226 articles en chinois sur les effets toxiques de l'ingestion de vésicules biliaires de carpes. Le principe actif impliqué dans les effets toxiques serait le sulfate d'alpha-cymenol qui est un acide biliaire. Son mode d'action n'est pas connu. La symptomatologie observée est généralement celle décrite dans le cas du centre antipoison de Hong Kong : douleurs abdominales suivies d'une cytolysé hépatique puis d'une insuffisance rénale aiguë. La vésicule biliaire de carpe est utilisée en médecine chinoise, ce qui explique probablement que la plupart des cas publiés soient survenus chez des personnes originaires d'Asie du sud-est. La médecine chinoise emploie aussi la vésicule biliaire de serpents et des cas d'atteintes hépatorénales sont également rapportés après consommation de ce type de remède (*Chao TV et al. Clin Toxicol 2006; 44: 387-90*).

● **Héroïne et adultérant** (réponse). La symptomatologie observée est évocatrice d'une intoxication par un agoniste bêta-adrénérgique et, de fait, c'est du clenbutérol qui a été découvert dans l'héroïne et dans les liquides biologiques des patients. Une enquête de toxicovigilance conduite par 5 des centres antipoison américains a permis d'identifier 26 autres cas dans 4 autres états (*Hoffman RS et al. Ann Emerg Med 2008; 52: 548-53*). La raison de l'utilisation du clenbutérol pour couper l'héroïne est inconnue ; cette pratique a déjà été rapportée avec la cocaïne (*Sherry T et al. Clin Toxicol 2006; 44: 115*).

Robert GARNIER

VIE DE L'ASSOCIATION

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE STC TOULOUSE, 2 AVRIL 2009

Rapport moral de la présidente

La présidente, Monique MATHIEU, fait état du rapprochement de la STC avec les sociétés savantes suivantes :

- ♦ Société marocaine de toxicologie clinique et analytique (SMTCA), à travers la tenue d'un congrès commun à Essaouira en octobre 2008 ;
- ♦ Société française de toxicologie analytique (SFTA) ; cette dernière crée un groupe de travail clinico-biologique qui devrait accueillir des toxicologues cliniciens ;
- ♦ Société française de médecine d'urgence (SFMU), avec la tenue en octobre 2008 à Toulouse des ateliers de toxicologie, pour lesquels des membres de la STC ont été sollicités ; des protocoles sont en cours de finalisation, et ces documents devraient être disponibles en juin 2009.

Le journal de la société (*Infotox*) : 3 numéros sont parus en 2008 et des remerciements sont adressés à la rédaction et aux animateurs de rubriques. Ce support devrait être prochainement disponible uniquement sous la forme d'un support numérique (fichier pdf).

Un rapprochement est en cours avec le journal électronique de toxicologie édité par Jacques DESCOTES.

Site internet : Il est tenu à jour par Patrick NISSE ; les abstracts et diapositives (des auteurs qui le souhaitent) devraient très prochainement être mis sur le site.

Rapport du trésorier

Robert GARNIER fait un point sur les finances. Le quitus lui a été donné à l'unanimité.

Au 30.12.08, la Société de toxicologie clinique comptait 153 membres dont 144 actifs et 9 membres d'honneur. Seulement 92 étaient à jour de leur cotisation, 32 n'avaient pas payé leurs cotisation 2008, 11 avaient un retard de deux années, 6 n'avaient pas payé de cotisation depuis 3 ans.

Nouveaux membres

L'assemblée générale a accepté la candidature de nouveaux membres. Quinze nouveaux membres ont été acceptés. Pour la 16^e candidature, un courrier de demande d'information complémentaire (parrainage) lui sera adressé.

Renouvellement des membres du bureau

L'assemblée générale a procédé au renouvellement des membres du bureau. Compte tenu de l'impossibilité de tenir une assemblée générale à Essaouira (3 membres devaient être renouvelés), 6 membres sont sortants cette année : mesdames et messieurs F. FLESCHE, L. DE HARO, P. HANTSON, M. MATHIEU, P. NISSE et P. SAVIUC. Tous se représentaient ; 2 candidats, A. DELAHAYE et J.-C. GALLART ont postulé.

Les suffrages exprimés étaient au nombre de 58 (dont 25 procurations). Les résultats sont les suivants : DELAHAYE 32, DE HARO 55, FLESCHE 50, GALLART 12, HANTSON 53, MATHIEU 33, NISSE 55, SAVIUC 46.

Sont élus au bureau : FLESCHE, De HARO, HANTSON, MATHIEU, NISSE et SAVIUC.

Afin de retrouver un cycle de renouvellement chaque année par tiers, 3 membres du bureau seront tirés au sort en 2011.

Annonce faite du déroulement du prochain congrès de la STC à Marseille (2^e trimestre 2010).

Françoise FLESCHE

AGENDA

• **EAPCCT, 12-15 mai 2009, Stockholm, 39^e congrès international de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (co-sponsorisé par American Academy of Clinical Toxicology)**

Thèmes. Intoxication sur les lieux de travail, actualités des antidotes, nouvelles législations concernant les CAP, nouveaux pesticides, source d'information en ligne, prévention des intoxications, toxicité liée à la médecine alternative, toxicologie vétérinaire

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

• **SFTG, 25-26 mai 2009, Lille, congrès de la Société Française de Toxicologie Génétique**

Thèmes. Influence de la mort cellulaire sur l'évaluation de la génotoxicité

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

• **SPTC, 28-29 mai 2009, Montpellier, congrès de la Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire**

Thèmes. Immunotoxicologie : de l'allergie au choc "cytokinique"

Contact : <http://sptc.free.fr>

• **SFMU, 2-5 juin 2009, Paris, 3^e congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence**

Thèmes. Dangers du patient intoxiqué asymptomatique ; intoxications médicamenteuses les plus courantes et les plus dangereuses ; aspect relationnel : quelle écoute et quelle attitude pour quelle intoxication ? ; effets cardio-vasculaires des intoxications médicamenteuses ; champignons : syndromes émergents ; intoxication par organophosphorés ; défaillances hépatiques d'origine toxique

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

• **SFTA, 10-12 juin 2009, La Rochelle, 17^e congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique**

Thèmes. Actualités en toxicologie hospitalière ; stupéfiants et conduite automobile, accréditation certification et agrément en toxicologie ; santé au travail et environnement

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

• **ARET, 12 juin 2009, Paris, Colloque de l'Association pour la Recherche en Toxicologie**

Thèmes. Poissons, modèles en toxicologie expérimentale et éco-épidémiologie

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

• **EUROTOX, 11-16 septembre 2009, Dresde, 46^e congrès de l'European Societies of Toxicology**

Thèmes. Toxicité des nanomatériaux, modèles physiologiques toxicocinétiques dans l'évaluation des risques, pesticides et santé humaine...

Contact : <http://www.eurotox2009.org/home.asp>

• **4^e Journées Internationales de Toxicologie Hospitalière, 15-16 octobre 2009, Liège**

Thèmes. Toxicologie environnementale et professionnelle, toxicologie judiciaire : alcool éthylique: effets comportementaux biomarqueurs de l'intoxication, législation

Contact : http://www.smlb-kboggg.be/congresses%20links/2009%2010%20TOXICOLOGIE%20Congress_announcement.pdf

• **SFT, 19-20 octobre 2009, Nancy, 35^e congrès de la Société Française de Toxicologie**

Thèmes. De l'embryon au jeune adulte : toxicologie de la reproduction & toxicologie juvénile

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

• **Toxicologie environnementale et agro-alimentaire dans l'espace francophone, 9-11 novembre 2009, Sousse (Tunisie), Colloque co-organisé par l'Association Africaine de Microbiologie et d'Hygiène Alimentaire et l'Association pour la Recherche en Toxicologie**

Thèmes. Contaminants de l'environnement : pollution de l'air, des sols, des eaux ; micro-organismes toxiques : microalgues et cyanobactéries toxiques, moisissures ; contaminants alimentaires ; les déchets et leurs traitements

Contact : <http://www.aret.asso.fr/arcol09sousse.htm>

• **EAPCCT, mai 2010, Bordeaux, 40^e congrès international de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists**

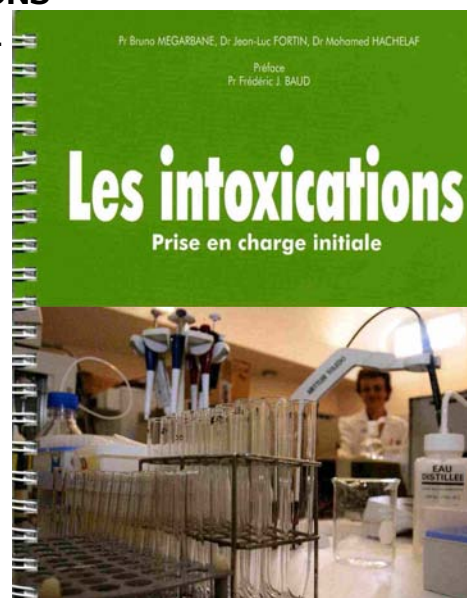
• **XII^e International Congress of Toxicology, 11-15 juillet 2010, Barcelone**

Contact : <http://gestion.pacifico-meetings.com/www/iutox2010>

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI

PUBLICATIONS

Les intoxications. Prise en charge initiale. B. Mégarbane, J.-L. Fortin, M. Hachelaf.



Le prochain numéro d'Infotox paraîtra vers juillet 2009