

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°37 - OCTOBRE 2011

Société de Toxicologie Clinique

Président

Dr F. FLESCHE (Strasbourg)

Vice-Présidents

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Pr B. MÉGARBANE (Paris)

Secrétaire Général

Dr C. CABOT (Toulouse)

Secrétaire Associé

Dr JC. GALLART (Toulouse)

Trésorier

Dr R. GARNIER (Paris)

Trésorier Associé

Dr L. DE HARO (Marseille)

Membre Délégué au conseil

Dr A. DELAHAYE (Rodez)

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

C. CABOT, A. CAUBET,

N. FOUILHÉ SAM-LAÏ,

R. GARNIER, L. DE HARO,

M. LABADIE, F. PENOUILL,

A. VILLA.

Sommaire

Arsenic et épuration

digestive 1

Résumé de congrès

EAPCCT..... 2

SMTCA/SFTA..... 7

Médecine légale..... 10

Notes de lecture 12

Agenda..... 18

Bloc Notes

La sortie du prochain numéro d'Infotox (n°38) est prévue pour décembre 2011.

Ce numéro a tardé à sortir. Il inaugure une nouvelle rubrique en lien avec le versant historique des intoxications / de leur prise en charge. Elle est animée par ALAIN CAUBET. La suite de ce numéro est plus axée sur l'actualité et regroupe les habituels comptes rendus de congrès et notes de lectures.

LA RÉDACTION

ARSENIC ET GOMME ÉLASTIQUE EN 1829

(*extrait de La Lancette, repris dans les Annales d'Hygiène publique et de médecine légale, 1829, tome 1, p. 351-352*)

Le 19 août dernier, M. Robert, aide d'anatomie à la faculté, fut appelé pour donner des secours à une demoiselle qui venait d'avaler quelques pincées d'oxyde blanc d'arsenic. Une demi-heure s'était écoulée depuis l'ingestion du poison et l'on avait fait boire à la malade plusieurs verres de lait coupé. Sa bouche conservait une saveur âcre et nauséuse ; à chaque instant, le tronc se courbait en avant, ses mains pressaient l'épigastre, sa face se grippait et trahissait une douleur, qu'elle disait ne point éprouver. Les vomissements étaient rares, douloureux, peu abondants.

M. Robert se décida à recourir au moyen conseillé par M. Boerhaave*, et perfectionné par MM. Dupuytren et Renaud, et surtout par les chirurgiens anglais. Il consiste à vider mécaniquement l'estomac à l'aide d'une sonde de gomme élastique armée d'une seringue. Il se servit de l'appareil usité chez les Anglais

et que M. Charrière, mécanicien fort habile a utilement modifié dans ces derniers temps. Il consiste dans une pompe aspirante et foulante à l'aide de laquelle on peut alternativement injecter dans l'estomac et en retirer des quantités indéfinies de liquide.

La tête de la malade inclinée en arrière, et sa bouche largement ouverte, le chirurgien abaissa la base de la langue avec le doigt indicateur gauche, et introduisit la sonde de gomme élastique qu'il poussa rapidement dans le pharynx et l'œsophage. Son arrivée dans l'estomac fut annoncée par quelques flots de lait cailleboté, qui jaillirent aussitôt par son extrémité supérieure. Le corps de pompe y fut adapté et plusieurs pintes de liquide furent alternativement injectées et ensuite aspirées. On continua ces manœuvres jusqu'à ce que l'eau qui en sortait fût transparente et débarrassée des grumeaux de lait et des sucs gastriques.

La malade ne ressentit aucune douleur de cette opération. Reportée dans son lit, elle se plaignit seulement d'un peu de céphalalgie et de chaleur de l'estomac. (vingt sangsues à l'épigastre, décoction de racine de guimauve, bue souvent et en petite quantité.)

Les jours suivants, il y eut des nausées, des vomissements, de la chaleur à l'estomac ; ces accidents furent combattus par un régime antiphlogistique sévère, des sangsues à l'épigastre et du sirop diacode**. Dix jours suffirent pour amener une guérison parfaite.

Alain CAUBET

* 1668 - 1738

** Sirop fait avec la décoction des têtes de pavots

Prochain congrès de la Société de Toxicologie Clinique
Le 50^e congrès à Paris
Les 29—30 novembre 2012 (dates à confirmer)

31^e Congrès de l'EAPCCT, 24-27 mai 2011, Dubrovnik

• **Vitamine D.** Le centre antipoison de Prague (*Mrazova K, Pelclova D. Unintentional overdose with vitamin D*) a rapporté les cas qui lui ont été notifiés de surdosage en vitamine D chez l'enfant. Il s'agissait d'une étude rétrospective du 1^{er} janvier au 31 décembre 2009. Cent cinq (105) cas ont été identifiés. Seuls des enfants de moins de 3 ans étaient impliqués, et 66,6% avaient moins de 1 an. Quarante-six (46) étaient des garçons (43,8%) et 59 des filles (56,2%). Cinquante et un (51) enfants avaient reçu 5000 UI de vitamine D (soit 10 gouttes) administrées directement avec un compte-gouttes. Neuf enfants de plus de 1 an avaient ingéré approximativement 100 000 UI directement à la bouteille, et 5 enfants avaient reçu 5000 UI/jour durant 10 jours du fait d'une mauvaise compréhension de l'ordonnance. Le calcium sérique a été dosé pour 27 enfants. Dans 5 cas, il était augmenté de 2,7 à 2,95 $\mu\text{mol/L}$ (N : 2,25-2,60) 15 à 24 heures plus tard (la dose supposée ingérée était de 40 000 UI dans 2 cas et de 100 000 UI dans 3 cas). Ainsi des surdosages jusqu'à 100 000 UI n'ont pas produit de symptômes mais seulement des élévations modérées de la calcémie.

• **Inhalation de produits moussants.** Une étude multicentrique des centres antipoison de Gottingen, Erfurt et Fribourg (*Färber E. Respiratory injuries after oral ingestion of cleaning and cosmetic products containing surfactant. First results from a prospective multicentre study in Germany*) a essayé d'évaluer la fréquence et la sévérité des pneumopathies d'inhalation après ingestion de produits nettoyants ménagers ou cosmétiques contenant des surfactants. Il s'agissait d'une étude prospective sur une période de 6 mois. Après confirmation de l'ingestion d'un produit moussant, un suivi téléphonique était effectué au minimum 48 heures après l'ingestion. Six-cent-quatre (604) patients ont été inclus dont 540 enfants, 40 adultes et 24 personnes âgées. Quatre vingt dix neuf (99, soit 16,4%) ont présenté des symptômes respiratoires (90 enfants, 2 adultes et 7 personnes âgées), le symptôme le plus fréquent étant une toux (90 cas). Malgré la présence d'une toux initiale chez 15% des patients, seulement 1% a développé des symptômes respiratoires nécessitant une consultation aux urgences. En revanche, 4 personnes âgées (soit 17% des personnes âgées) de cette étude souffraient de pneumopathie d'inhalation nécessitant une hospitalisation alors qu'un seul enfant sur 540 souffrait de signes respiratoires prolongés nécessitant une hospitalisation et un traitement (0,2% des enfants).

• **Ingestion de dérivés pétroliers.** Le centre antipoison de Pavie (*Locatelli C. Acute pneumonia after accidental fuel hydrocarbon ingestion in adults: a prospective study*) a évalué dans le cadre d'une étude prospective l'incidence des pneumopathies d'inhalation après ingestion de carburant automobile et tenté de mettre en évidence des facteurs de risque. La période retenue était de juillet 2008 à juin 2010. Les critères d'inclusion étaient l'ingestion accidentelle d'une gorgée de carburant pétrolier

(diesel, essence, mélange de carburants) et l'admission aux urgences dans les 8 heures après l'ingestion. Tous les patients étaient surveillés au moins 8 heures aux urgences. Une radiographie du thorax était réalisée à la 8^e heure après l'ingestion ; l'absence de radiographie du thorax était un critère d'exclusion. Un suivi téléphonique était réalisé au 3^e et au 7^e jour après la sortie de l'hôpital. Deux cent cinquante (250) cas ont été notifiés au centre antipoison, 116 ont été inclus. Treize patients (11,2%) ont développé une pneumopathie dans les 8 heures (confirmée radiologiquement) et 6 d'entre eux étaient asymptomatiques à l'admission. Il y avait une corrélation statistiquement significative entre pneumopathie d'inhalation et siphonage mais pas entre pneumopathie et vomissements. Sur les 103 patients ayant initialement une radiographie du thorax normale (78 ont été évalués à J₃ et 70 à J₇), aucun n'a présenté de pneumopathie à distance.

• **Lessive en capsules.** Les centres antipoison de Birmingham, Edinburgh, Newcastle et Cardiff (*Williams H, Bateman DN, Thomas SHL, Thompson JP, Vale JA. The toxicity of liquid detergent capsules [Fabric cleaning liquid tablets]*) ont collecté de mars 2008 au 30 avril 2009 647 cas d'exposition à des lessives liquides conditionnées sous forme de capsule. Cette étude prospective a mis en évidence que 96,1% des cas étaient des enfants de cinq ans ou moins. Il y a eu une ingestion isolée dans 80,1% des cas (518), un contact oculaire isolé dans 9,4% des cas (61) et un contact cutané isolé dans 1,1% des cas (7). Dans 9,4% des cas, les voies d'exposition étaient multiples. Les symptômes les plus fréquents après ingestion étaient des vomissements (124 cas), une toux (21 cas) et des nausées (18 cas). Après une projection oculaire, une conjonctivite était présente dans 64 cas, une douleur oculaire isolée dans 13 cas et une kératite dans 4 cas. Tous les cas qui ont été suivis ont guéri.

• **Cobalt et prothèse.** Le centre antipoison de Prague (*Pelclova D, Sklensky M, Janicek P. Severe cobalt intoxication due to metalon-ceramic pairing in a hip arthroplasty*) a rapporté un cas d'intoxication par le cobalt après mise en place d'une prothèse de hanche de type céramique/céramique. Trois ans après sa pose chez un homme de 56 ans, celle-ci s'est cassée au niveau de la tige. Durant l'opération les fragments de céramique ont été minutieusement retirés et la plaie a été à plusieurs reprises nettoyée ; puis une tête en métal a été mise en place. L'alliage métallique de l'implant contenait du cobalt, du chrome, du titane et de l'aluminium. Le patient a été de nouveau hospitalisé 20 mois plus tard à cause d'une luxation de la tête de la prothèse. Une quantité très importante de métal a été mise en évidence au niveau des tissus. De plus, une cardiomyopathie avec un important exsudat péricardique, une polyneuropathie sensitivomotrice, une hypothyroïdie et une hypoacousie sévère étaient présentes. Le dosage de cobalt sérique était très élevé à 506 $\mu\text{g/L}$ (N < 0,9), de même que celui du chrome à 14,3 $\mu\text{g/L}$ (N < 0,5). Les concentrations de cobalt et de chrome dans le liquide péricardique étaient respectivement de 930 et 29,6 $\mu\text{g/L}$, dans l'urine de 138,6 (N < 1) et 18,8 $\mu\text{g/L}$ (N < 0,5). Un traitement par DMPS a permis d'augmenter l'élimination du cobalt et du chrome par voie

urinaire respectivement de 291 à 458 µg / 24 h et de 35,1 à 56 µg/24 h. Les concentrations plasmatiques ont diminué de moitié en 3 mois et les symptômes ont progressivement régressé.

• **Pyréthriinoïde de type I.** L'équipe du centre antipoison de Pavie (*Giampreti A, Rocchi L, Rolandi L, Chidini G, Petrolini V, Vecchio S, Bigi S, Lonati D, Manzo L, Locatelli C. Severe neurotoxicity due to type I pyrethroid ingestion in a 19-month-old patient*) a rapporté un cas de convulsions après ingestion de pyréthriinoïdes de type I par un enfant de 19 mois. Les pyréthriinoïdes, analogues synthétiques des pyréthriines sont divisés en type I (sans groupe cyano) et type II (avec groupe cyano). Les pyréthriinoïdes agissent sur les axones en prolongeant la dépolarisation des canaux sodiques et en induisant une hyperexcitation. Une enfant de 19 mois a présenté des convulsions (crise tonico-clonique) et un coma après ingestion de pyréthriinoïdes de type I. L'examen aux urgences montrait des mouvements tonico-cloniques, un myosis bilatéral et un score de Glasgow à 3. La pression artérielle, la saturation en oxygène et la température corporelle étaient normales. La fréquence cardiaque était de 130 battements/minute. L'interrogatoire a révélé qu'elle avait ingéré 9 heures auparavant une quantité indéterminée de formula-Mayer-Concentrato[®], un insecticide contenant 7% de butoxyde de pipéronyle et des pyréthriinoïdes de type I (bifenthrine 5%, esbiothrine 3%). L'enfant a été traité par intubation orotrachéale, oxygénothérapie et perfusion de benzodiazépines puis de thiopental de sodium (18 mg/kg/h). Un lavage gastrique, l'administration de charbon activé et de cathartiques ont été réalisés. Elle a été extubée 6 jours après l'admission et est sortie 12 jours après l'admission. Les concentrations sanguines en bifenthrine et butoxyde de pipéronyle à 9 h, 48 h et 72 h de l'ingestion étaient respectivement de 500 et 1640, 95 et 640, 40 et 165 ng/mL respectivement. L'analyse du liquide gastrique a mis en évidence la bifenthrine, l'esbiothrine et le butoxyde de pipéronyle.

• **Ingestion de varénicline.** L'équipe du centre antipoison de Sydney (*Brown JA, Gunja N. Toxicity profile of varenicline*) a analysé les cas d'ingestion pédiatrique accidentelle et les cas d'ingestion volontaire de varénicline, qui lui avaient été notifiés entre septembre 2009 et novembre 2010. Trente-deux cas ont été recensés dont 21 ingestions accidentelles par des enfants (médiane : 3 ans ; minimum : 1 an, maximum : 6 ans). Parmi ces 21 cas, 20 étaient symptomatiques (dose supposée ingérée médiane 1 mg ; de 0,25 à 18 mg) : nausées (17 cas), vomissements (14 cas, dont 8 cas de vomissements répétés), hyperactivité et troubles du sommeil (10 cas), pâleur (8 cas), léthargie (8 cas), cauchemars (2 cas), mydriase (2 cas), légère hypotension avec bradycardie (1 cas), tic intermittent (1 cas), hyper-sudation (1 cas), diarrhée (1 cas). Onze enfants ont été hospitalisés pour surveillance. Le seul traitement administré dans 2 cas était un soluté de remplissage. Un seul enfant est resté asymptomatique (dose supposée ingérée : 0,25 mg). Onze cas d'ingestion volontaire chez l'adulte ont été notifiés à ce centre antipoison. Dans 6 cas, seule la varénicline était impliquée, associée dans un certain

nombre de cas à de l'alcool. Tous étaient symptomatiques (dose supposée ingérée [DSI] : 7-50 mg) : nausées (6 cas), vomissements (6 cas), hypersalivation (1 cas), hypersudation (1 cas), légère hypotension (1 cas), somnolence et confusion (1 cas, sans co-ingestion d'éthanol). Cinq autres patients avaient ingéré d'autres médicaments associés qui pouvaient expliquer les symptômes. Un patient est resté asymptomatique malgré la DSI de 8 mg. Aucun cas de convulsion ou de cardiotoxicité n'a été mis en évidence dans cette étude. Le traitement des patients de cette série a été uniquement symptomatique.

Antoine VILLA

• **Ivory wave (désoxypipradol).** L'équipe du NPIS du Royaume-Uni (*James DA, Potts S, Thomas SHL, Chincholkar VM, Clarke S, Dear J, Ramsey J. Clinical features associated with recreational use of 'Ivory wave' preparations containing desoxypipradol*) a rapporté une épidémie de cas d'intoxication par une nouvelle drogue appelée « Ivory wave » survenue en août 2010 dans le milieu festif de la capitale britannique. Ce nom avait déjà été utilisé pour définir une association de méthylène-dioxypropylvalérone et de lidocaïne, mais les analyses effectuées sur des prélèvements de produits saisis et des prélèvements biologiques ont montré que cette épidémie était due à du désoxypipradol. Le désoxypipradol est un inhibiteur de longue durée d'action de la recapture de la norépinéphrine et de la dopamine. Le tableau clinique étudié chez 26 patients a été caractérisé par d'importants troubles psychiatriques et neurologiques avec hallucinations, insomnie, troubles du comportement et mouvements anormaux. Suite à ces observations et à des descriptions équivalentes en Irlande où le produit est appelé « Whack », le désoxypipradol a été classé au Royaume-Uni et ne peut plus être importé.

• **Ziconotide** (un antalgique). Une équipe américaine de Dallas (*Obafemi A, Roth B. Prolonged psychosis from omega-conotoxin toxicity*) a rapporté une observation inhabituelle d'effets secondaires psychiatriques graves avec le ziconotide, un antalgique. Cette molécule de synthèse est issue de la recherche sur les conotoxines du redoutable *Conus geographus*, un mollusque. Un homme de 37 ans souffrant d'algies intenses liées à une neuropathie périphérique était traité par opiacés et benzodiazépines depuis de long mois. Face à l'aggravation du syndrome algique, un traitement par ziconotide en intrathécal à 1,5 µg/jour a été instauré. Dès lors, un syndrome psychiatrique à type de psychose hallucinatoire associée à des trémulations a été observé. Après plusieurs jours de troubles comportementaux sévères, l'hypothèse d'un effet secondaire du nouvel antalgique a été suggérée et le ziconotide a été progressivement arrêté. Dès la diminution des doses, les troubles psychiatriques ont commencé à régresser et se sont totalement amendés 6 jours après l'arrêt.

• **Lévamisole.** Une équipe américaine de Philadelphie (*Friend K, Milone MC, Perrone J. Hyponatremia associated with levamisole-adulterated cocaine*) a rapporté 2 observations d'hyponatrémie sévère ayant induit des précordialgies et des myalgies chez des patients ayant consommé de la cocaïne qui avait été

coupée avec du lévamisole. L'évolution a été vite favorable mais les auteurs insistent sur l'intérêt de la recherche de cocaïne chez des patients jeunes sans antécédent et présentant une hyponatrémie inexplicée. Le fait de couper la cocaïne avec du lévamisole semble fréquent au nord-est des USA où dans certains états (Pennsylvanie) des analyses de saisies de cocaïne ont retrouvé la présence de lévamisole dans 70% des cas.

• **Chloroforme.** Le centre antipoison de Munich (*Eyer F, Felgenhauer N, Murgan I, Zilker T. Delayed acute liver and renal failure after deliberate chloroform inhalation*) a rapporté une observation d'intoxication au chloroforme. Ce type d'intoxication est désormais rare car le produit n'est officiellement plus disponible en Allemagne. Une femme de 42 ans aux lourds antécédents psychiatriques a inhalé volontairement 250 mL de chloroforme. Son état clinique est resté rassurant jusqu'à H₅₀ puis la patiente a présenté une insuffisance rénale anurique et une insuffisance hépatique avec cytolysse majeure et coagulopathie sévère. Le traitement a comporté une dialyse et un protocole antidotique par acétylcystéine (afin de protéger le foie du phosgène qui est un métabolite du chloroforme). A H₆₀, la possibilité d'une greffe hépatique a été envisagée, mais finalement la patiente s'est améliorée peu à peu et a pu quitter l'hôpital sans séquelle après 21 jours de prise en charge.

• **Additif de carburant.** Une équipe canadienne (*Birmingham CM, Pan A, Meggison HE, Hoffman RS, Nelson LS. "Octane booster" ingestion causing refractory methemoglobinemia*) a rapporté une observation de méthémoglobinémie prolongée sur 6 jours d'origine toxique. Un homme de 26 ans aux antécédents psychiatriques a ingéré volontairement 250 mL d'un additif de carburant appelé « Octane booster » et dont la composition exacte n'a pu être précisée. Ce patient a présenté rapidement une cyanose diffuse et un coma imposant une intubation/ventilation. Afin de traiter la cyanose, du bleu de méthylène (2 mg/kg) a été utilisé à plusieurs reprises avec une efficacité minime, la cyanose réapparaissant dans les heures qui suivaient chaque utilisation de l'antidote. Les taux de MetHb étaient de l'ordre de 13% en début de prise en charge, et n'ont diminué que très progressivement avec des chiffres normalisés au bout de 6 jours de prise en charge hospitalière. Les auteurs insistent sur le fait que les cas de méthémoglobinémie toxique prolongé sur plusieurs jours sont exceptionnels et regrettent de ne pas avoir pu identifier la molécule responsable.

• **Cortinaires couleur de rocou.** Le centre antipoison de Göttingen (*Schaper A, Berndt S, Ebbecke M, Mueller D, Ruedell G, Grebe SO, Herget-Rosenthal S. Eight orellanin mushroom intoxications with acute kidney injury after the ingestion of Cortinarius orellanus*) a rapporté 8 observations de syndrome orellanien. Il s'agissait de 8 touristes allemands partis découvrir la nature en Norvège et qui avaient consommé des champignons qu'ils pensaient être des chanterelles. Il s'agissait en fait de cortinaires *Cortinarius orellanus*. 48 heures après le repas, ils ont tous présenté des troubles digestifs et des myalgies. Tous ont présenté dans les 7 jours une insuffisance rénale oligo-anurique qui a imposé un traitement par

dialyse pour 5 d'entre eux. Parmi ces 5 patients, 3 sont toujours dialysés après 2 ans d'évolution et aucun n'a retrouvé une fonction rénale normale.

• **Vipera lebetina.** Une équipe d'Azerbaïdjan (*Afan-diyev IN. Fatal suicidal poisoning by injection of Vipera lebetina snake venom*) a rapporté une intoxication volontaire par venin de *Vipera lebetina*. Cette vipère est à l'origine d'une centaine d'envenimations par an dans ce pays. Ayant entendu parler de décès lors de morsure directe intraveineuse par ce serpent, un homme de 54 ans aux lourds antécédents psychiatriques a capturé une telle vipère, a récupéré du venin qu'il s'est injecté par voie intraveineuse. Devant l'intensité de la douleur, il a averti les secours et a été transporté aux urgences où il est arrivé à H₃. Il était alors dans le coma, avec d'importants saignements digestifs. Malgré l'administration de 3 doses d'antivenin spécifique, le patient est décédé rapidement dans un tableau de défaillance myocardique, de coagulopathie et d'hémorragie digestive massive.

• **Maladie de Haff.** Une équipe d'Ekaterinbourg en Russie (*Chaikovskaya IL, Zhuravliova EV, Burundukova TS, Brusin KM. Water horsetail as a possible cause of Haff disease*) a rapporté 28 cas humains (ainsi que 43 cas vétérinaires chez des chats) de maladie de Haff dans la région rurale de Tyumen au cours du printemps 2000. Cette intoxication par poissons de lacs froids est mal connue et est caractérisée par un tableau clinique de rhabdomyolyse avec myalgies et contractures musculaires intenses. Chez les patients les plus sévères de cette série de 28 cas, une myoglobulinurie était présente et a pu induire une atteinte rénale imposant le recours à la dialyse chez 5 patients. Tous les patients avaient mangé des carpes dans les heures qui précédaient le début des signes. Des tests sur souris effectués suite à cette série tendaient à montrer que seules certaines carpes étaient toxiques. Les auteurs émettent l'hypothèse que ce sont des alcaloïdes de prêles (genre aquatique *Equisetum*) dont se nourrissent parfois les carpes qui seraient à l'origine de cette intoxication. Il s'agit de la première publication décrivant une origine possible de cette intoxication obscure décrite aussi dans d'autres pays (Scandinavie, USA, Canada) [voir investigation page 15].

• **Plomb ayurvédique.** Une équipe australienne (*Graudins A, Wijeratne N, Doery JCG. Occult lead poisoning in Australia from ayurvedic medicines produced, prescribed and purchased in India*) a souhaité donner l'alerte au niveau international sur les risques de saturnisme lors de traitement par la médecine dite ayurvédique provenant d'Inde. Les auteurs ont ainsi rapporté 3 observations similaires de patients australiens d'origine indienne ayant présenté un tableau d'intoxication par le plomb suite à des prescriptions de médecines traditionnelles dans leurs pays d'origine. Il s'agissait 3 fois d'adultes qui consommaient quotidiennement des comprimés contenant après analyse jusqu'à 500 µg de plomb par unité. Les auteurs insistent sur le fait que chaque fois, la prise de ces médecines parallèles était cachée par les patients et ce n'est qu'après un interrogatoire quasi policier que cette source de plomb a été retrouvée.

• **Pignons de pin amers.** Un travail associant le centre antipoison de Bruxelles et la société Nestlé (*Destailats F, Cruz-Hernandez C, Giuffrida F, Dionisi F, Mostin M, Versteegen G. Commercial pine nuts responsible for dysgeusia by gas-liquid chromatography analysis of fatty acid profile*) a montré que sur 16 échantillons de pignons de pin ayant induit une dysgueusie en Belgique, la composition en différents acides gras indiquait que l'espèce *Pinus armandii* était présente dans tous les cas. Cette espèce n'est pourtant pas considérée comme comestible et ne doit pas être importée en Europe. Ce travail permet d'impliquer directement cette espèce de conifère et les auteurs insistent sur le fait que la ou les molécules responsables ne sont pas encore connues et estiment que les autorités de régulation alimentaire européenne devraient présenter une liste réglementaire de pignons de pin comestibles.

• **Antivenin antiscorpionique.** Une équipe sud-africaine du Cap (*Muller GJ, Modler HT, Wium CA, Veale DJH, Van Zyl JM. Parabuthus granulatus identified as the most venomous scorpion in South africa: motivation for the development of a new antivenom*) s'est interrogée sur l'efficacité de l'antivenin antiscorpionique produit localement avec le venin du scorpion *Parabuthus transvaalicus*. En effet, les cliniciens de la région du Cap considèrent que l'antivenin est peu efficace et ne permet pas d'éviter des envenimations graves avec défaillance respiratoire et/ou cardiaque. Cet antivenin semble par contre tout à fait efficace dans d'autres états d'Afrique du sud. Afin de mieux comprendre le problème, une étude sur 10 ans dans la région concernée a montré que 95% des 148 envenimations colligées étaient dues à une piqûre par un scorpion d'une autre espèce, *Parabuthus granulatus* dont le venin est peu connu. Les auteurs émettent alors l'hypothèse que l'inefficacité de l'antivenin dans leur région est due au fait que les fragments d'anticorps présents dans l'antivenin ne doivent pas neutraliser les toxines de leur scorpion local.

• **Echinoderma aspera, un antabuse.** En Bavière, une équipe allemande (*Haberl B, Eyer F, Greifenhagen C, Pfab R, Zilker T. Disulfiram like syndrome after consumption of the mushroom freckled dapperling [Echinoderma aspera] and ethanol - a case series*) a rapporté 3 observations de syndrome antabuse après ingestion de champignons qui n'étaient pas des coprins. Un couple ayant ingéré des champignons de l'espèce *Echinoderma aspera* (ancien nom *Lepiota aspera*) a présenté 6 heures après le repas et 15 minutes après avoir bu de la bière un syndrome antabuse complet durant quelques heures. Les signes ont récidivé le lendemain chez l'homme de 69 ans après ingestion d'une nouvelle bière ! Les auteurs rapportent un cas similaire chez un homme de 47 ans ayant ingéré des champignons qui ont ensuite été identifiés comme appartenant à cette même espèce qui n'était pas connue jusqu'ici comme responsable d'un potentiel syndrome coprinien.

• **Tricholome équestre.** A Gdansk en Pologne, une équipe (*Sein Anand J, Kabata P, Barwina M, Waldman W. Some aspects of intoxication with Tricholoma equestre*) a compilé 8 observations d'intoxication par *Tricholoma equestre*. Il s'agissait toujours d'ingestion

de grandes quantités de champignons ayant induit dans les 70 heures en moyenne une rhabdomyolyse importante associée à des myalgies et des complications rénales ou respiratoires. Un homme de 75 ans ayant ingéré 3,5 kilogrammes de champignons (50 g par kilo de poids corporel) est décédé suite à une paralysie respiratoire. Parmi les survivants, la guérison était constatée entre 6 et 21 jours. Les auteurs estiment qu'une dose de 35 à 40 grammes de tricholome par kilo de poids corporel est une dose susceptible d'induire des intoxications sévères.

• **Noix muscade.** Le centre antipoison hollandais (*Van Riel AJHP, De Vries I, Wijnands-Kleukers APG, Meulenbelt J. More auto-intoxications with nutmeg: is it a serious clinical problem?*) a souhaité alerter le corps médical sur l'augmentation du nombre de cas d'utilisation volontaire par noix de muscade utilisée dans un but hallucinogène dans leur pays. Les auteurs ont rapporté 48 observations en 2010 d'ingestion volontaire de plusieurs grammes de noix de muscade (moyenne 24 grammes) en poudre dans la majorité des cas. Ces observations ont fait suite à un blog sur Internet précisant les possibilités d'obtenir des hallucinations intenses et agréables avec cet aliment si les quantités ingérées étaient de l'ordre de plusieurs grammes.

Luc DE HARO

Drogues nouvelles et émergentes

Plusieurs présentations ont permis de faire la revue de nouvelles substances qui circulent via le web, en particulier sur leurs aspects de chimie et de toxicité. Un focus est réalisé sur les cannabinoïdes de synthèse.

• Une revue de la **chimie des drogues** nouvelles et émergentes a été réalisée par S. Gibbons (*Novel and emerging drugs: a chemical overview for the toxicologist*). La nature est une source de dérivés psychoactifs et il existe des similarités de structure entre neurotransmetteurs et euphorisants « légaux » (non interdits) : dopamine et phényléthylamine, norépinéphrine (noradrénaline) et α -méthylphényléthylamine (amphétamine), sérotonine et tryptamine.

• La mescaline (retrouvée dans le peyotl), la cathinone (khat), l'hordénine (Gguajillo), et la synéphrine (orange amère) sont structurellement proches de la phényléthylamine.

• La méphédronne (encore appelée M-CAT ou miaou-miaou) est une cathinone synthétique, le premier des euphorisants synthétiques « légaux », très largement disponible sur internet, et a donc une structure chimique proche de la phényléthylamine. Elle est techniquement très facilement synthétisable à faible coût et donc pourvoyeuse d'autres générations de dérivés analogues.

• La naphyrone (NRG-1) ou naphthylpyrovalérone est un analogue de la méphédronne, là encore très largement disponible sur internet.

• D'autres composés synthétiques analogues à la phényléthylamine existent : MMAI, MDAI, 5-IAI ou NRG-2, MDAT et MDMAT, désoxyipradrol ou « Ivory wave »... Ces composés sont ne sont pas interdits non plus et sont disponibles sur internet.

• Les dérivés de la cocaïne comme la diméthocaine et

la 4-fluorotropacocaïne sont également disponibles en toute légalité sur le web tout comme la kétamine, la phencyclidine (PCP) et ses dérivés comme la méthoxétamine, les 3- et 4-MeO-PCP.

. Enfin, les dérivés de la tryptamine comme le 5-MeO-DALT, l'α-méthyl-tryptamine (AMT), la mytragynine (extrait de *Mitragyne speciosa*) et les analogues structurels de la sérotonine comme l'ergine (*Ipomoea sp.*) sont également disponibles en toute légalité.

• Les problèmes liés à l'accès à l'information sur l'usage et les effets de ces nouvelles substances ont été évoqués (Wood DM, Dargan PI. *Novel and emerging recreational drugs: routes of supply and the role of the internet*). Les sources d'informations sur l'usage des nouvelles drogues et leur toxicité sont variées et incluent, les forums de discussion sur le net, les publications de cas, les données des centres antipoison, les données épidémiologiques disponibles sur le « World drug report ».

Mais il est difficile de savoir ce que consomment réellement les utilisateurs, car les drogues sont proposées par des dealers, et contiennent parfois des substances adultérantes ayant leur toxicité propre. Une surveillance annuelle des « clubbers » a montré que les nouvelles drogues utilisées étaient la méphédronne (50%), la méthylone (9%), le benzylpipérazine (BZP, 5%), le MDAI (4,7%).

Les nouvelles drogues sont également classées comme l'étaient les drogues « classiques » :

- . stimulants : cathinones, pipérazines, pipradrols,
- . dépresseurs : GHB/GBL, 1,4-butanediols,
- . hallucinogènes : glaucine, tryptamines, « spice ».

Effets des pipérazines. Une étude néozélandaise à partir de 2010 patients a montré une insomnie dans plus de 50% des cas, des maux de tête et des nausées dans plus de 20%, des palpitations, vomissements, un malaise, une confusion, une anxiété, une dépression dans plus de 10%, et des convulsions dans de rares cas.

MDMA. Une étude européenne en 2006 a retrouvé chez 7 patients qui pensaient en avoir consommé une anxiété, une agitation et des convulsions ; l'analyse toxicologique a montré qu'il s'agissait de BZP...

Effets de la méphédronne. Une étude anglaise a porté sur 1006 étudiants : 56% ont rapporté avoir au moins un effet ; plus de 20% ont rapporté un bruxisme, une paranoïa, un flush, une douleur de la bouche ou du nez, une anorexie, une épistaxis, des palpitations, une vision floue ; 20% ont présenté une insomnie, des hallucinations, une dépendance, des nausées, des vomissements, une cyanose des extrémités. Les données des centres antipoison et des services d'urgences rapportent des signes sympathomimétiques, ce qui a été confirmé également par les données avec toxicologie analytique.

- Les **cannabinoïdes de synthèse.** L'effet des « spices » dépend de leurs constituants et sont encore mal connus : des cas de dépendance avec syndrome de sevrage, plusieurs séries de cas de troubles psychiatriques, en particulier chez les patients déjà atteints de maladies psychiatriques ont été rapportés. L'équipe de Freiburg a fait un point sur les nouveaux cannabinoïdes de synthèse et leur toxicité (Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Auwärter V. *New drugs of*

abuse: acute intoxication by smoking herbal products containing synthetic cannabinoids). Ces herbes sont vendues comme alternative légale au cannabis depuis 2004. Les cannabinoïdes avec activité agoniste sur le récepteur CB1 sont le THC, le CP-47, 497-C8, le JWH-250, le JWH-122, le JWH-018, le JWH-081.

Les cas rapportés ont permis d'étudier des produits nommés « monkees go bananas », « jamaican gold », « bonzaï », « smoke », « spice » et « ninja ». Les résultats des analyses toxicologiques ont été présentés, avec pour certains toxiques l'association de plusieurs cannabinoïdes, ainsi que les symptômes retrouvés en fonction du cannabinoïde. Les symptômes se sont amendés entre 4 et 14 h. Dans la mesure où les cannabinoïdes synthétiques identifiés dans cette étude ont montré une affinité plus grande pour le récepteur CB1 que le delta 9-THC, ils devraient être plus toxiques.

D'autres récepteurs que les récepteurs CB1 et CB2 pourraient être impliqués dans les effets toxiques rapportés ici. Dans un tiers des cas présentés, au moins 2 cannabinoïdes de synthèse ont été détectés, et les effets de possibles interactions doivent être pris en compte. Une certaine tolérance a été démontrée chez les usagers chroniques ; les utilisateurs naïfs pourraient être plus vulnérables aux effets toxiques. Bien que les symptômes aient été identiques dans la plupart des intoxications modérées aux cannabinoïdes, la survenue de crise convulsive et d'hypokaliémie sévère est préoccupante.

Ces données ont pu être précisées par une étude prospective présentée par l'équipe du CAP de Pavie (Lonati D, Giampreti A, Petrolini V, Vecchio S, Papa P, Valli A, Bigi S, Buscaglia E, Mazzoleni M, Manzo L, Serpelloni G, Rimondo C, Locatelli C. *Clinical identification and analytical confirmation of new synthetic cannabinoids poisonings in Italy: role of the Pavia poison centre in the National early warning system for drugs of abuse*). Cette étude a inclus tout patient se présentant dans un service d'urgence de Pavie entre octobre 2008 et décembre 2010, cannabinomane, avec une présentation clinique compatible avec les effets du cannabis ; le produit utilisé et/ou des échantillons biologiques devaient être disponibles pour la réalisation d'une analyse toxico-logique. Chez les 17 patients inclus, le JWH-018 était positif chez 2 patients, le JWH-250 chez 3 patients, le JWH-122 chez 9 patients. Une intoxication sévère a été objectivée dans 2% des cas. Aucun décès n'a été observé, et l'absence de suivi n'a pas permis de se prononcer sur les éventuelles séquelles. A la suite de cette étude, 5 nouvelles substances (JWH-018, JWH-073, JWH-122, JWH-150 et méphédronne) ont été incluses dans la liste des substances contrôlées en 2010 en Italie.

Ainsi les présentateurs ont conclu que ces drogues légales ne devraient pas l'être ; en effet, leur méfaits sont peu étudiés et les études toxicologiques insuffisantes. La législation ne peut pas tout contrôler, et l'éducation des populations est sans doute la clef !

Il est aussi nécessaire de développer un système européen de collecte de données pour améliorer la connaissance des intoxications avec ces nouvelles drogues, et de croiser ces informations avec d'autres sources de données. Quant aux cannabinoïdes de synthèse, les produits sur le marché ayant une

composition hétérogène, la preuve analytique est une condition préalable pour mieux évaluer la toxicité propre de chacun de ces cannabinoïdes.

• **Ethnie, QT et intoxication aiguë.** Une équipe new yorkaise a mesuré le QT chez 542 patients admis pour intoxication aiguë (*Manini AF, Stimmel B, Vlahov D. Racial-ethnic association with QT Prolongation following acute drug overdose*). L'intervalle QT varie avec la fréquence cardiaque, la couleur de peau (les blancs ont un intervalle QT plus important de 5 à 10 ms versus les noirs), des facteurs génétiques, le sexe (les femmes ont un intervalle QT plus important de 10 ms versus les hommes) et l'âge. L'objectif de cette étude était d'évaluer le lien entre l'origine ethnique et l'augmentation du QT induit par une intoxication. Tous les patients présentant une intoxication aiguë ont été étudiés sur une période de 2 ans. Six catégories ont été définies, 4 selon la couleur (blanc, noir, asiatique, ou autre) et 2 selon l'origine ethnique (hispanique ou non). 542 patients ont été inclus et 12% présentaient une augmentation du QT, sévère dans 2,8% des cas. Les drogues impliquées dans cette augmentation du QT étaient des opiacés (méthadone ou non), des sympathomimétiques, des antidépresseurs (citalopram). Les résultats ont montré que les noirs avaient un risque augmenté de 2,5 fois d'avoir un allongement du QT lors d'une intoxication aiguë, et particulièrement lors d'une poly intoxication. Les hispaniques avaient un risque réduit de 50%, mais étaient particulièrement vulnérables aux opioïdes et aux intoxications polymédicamenteuses.

Magali LABADIE

3^e Congrès de la Société marocaine de toxicologie clinique et analytique (SMTCA) et Société française de toxicologie analytique (SFTA), 11-13 novembre 2010, Fès

Plusieurs thèmes ont fait l'objet de plusieurs présentations : intoxication oxycarbonée, intoxications de l'enfant, intoxications par le phosphore d'aluminium, envenimations scorpioniques et antidotes.

Monoxyde de carbone

Comme dans d'autres pays, au Maroc, l'intoxication oxycarbonée est un problème de santé publique.

• **Epidémiologie.** Pour connaître l'épidémiologie de l'intoxication au Maroc, une étude a porté sur les 12 976 cas déclarés au Centre antipoison et de Pharmacovigilance durant la période 1991-2008 (*R. Aghandous et al. Intoxications par le CO au Maroc de 1991 à 2008*).

Le plus souvent, cette intoxication était accidentelle (98,7% des cas), survenant à domicile (96,7% des cas), en période hivernale. La population urbaine étaient la plus touchée (89,0%), les victimes étaient des adultes jeunes (âge moyen 25,5 ans, sex-ratio 0,5). La symptomatologie gastro-intestinale prédominaient dans 37,1% des cas et la mortalité était de 0,9%.

• **Gravité de l'intoxication.** Elle a pu être appréciée à partir d'une étude rétrospective portant sur 10 cas d'intoxication grave au CO admis en réanimation polyvalente du CHU Hassan II de Fès entre juin 2005 et février 2010 (*A. Bendadi et al. A propos de 10 cas*). La circonstance de l'exposition était accidentelle dans tous les cas (appareil de chauffage ou chauffe-eau). Les victimes sont 5 hommes et 5 femmes, qui ont présenté un GCS moyen de 10 ± 5 ; 2 intoxiqués ont manifesté un état de choc, 8 une atteinte myocardique, 3 un OAP et 3 une rhabdomyolyse. Dans cette série, la mortalité a été de 20%.

• **Hyperbarie.** A Rabat, l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V est doté d'un service d'oxygénothérapie hyperbare (*S. Siah et al. L'intoxication au monoxyde de carbone : quoi de neuf ?*). Le protocole appliqué se réfère aux recommandations de la Haute Autorité de Santé de janvier 2007. Les indications de l'oxygène hyperbare (OHB) sont les suivantes : perte de connaissance, score de Glasgow altéré et/ou autres signes cliniques objectifs (neurologiques ou neuro-psychiatriques, cardio-vasculaires et/ou respiratoires en rapport avec l'intoxication) constatés aux urgences et la femme enceinte quel que soit le terme. Les contre-indications à l'OHB sont l'infarctus du myocarde en phase aiguë, les autres syndromes coronariens aigus même en rapport avec l'intoxication et le pneumothorax non drainé. La prise en charge thérapeutique pré-hospitalière, l'utilité de procéder aux dosages du taux de CO en air ambiant sur le lieu de l'intoxication, l'intérêt du RAD-57 ont été rappelés, tout comme la conduite à tenir lors de l'admission aux urgences (dosage de la carboxyhémoglobine [positive à partir de 6% chez le non fumeur et de 10% chez le fumeur], bilan biologique et examens complémentaires [ECG, radio thoracique selon le contexte et dosage des β -HCG pour les femmes en période d'activité génitale], nécessité d'une surveillance obstétricale chez toute femme enceinte. La nécessité de mettre en place un suivi spécialisé est soulignée, afin de détecter un syndrome post-intervalle et d'assurer la prévention et l'éducation du public.

Intoxications domestiques chez l'enfant

Quatre études rétrospectives, réalisées à partir de services d'urgences ou de pédiatrie, permettent de décrire ces accidents domestiques au Maroc, leurs caractéristiques démographiques, les circonstances, les agents en cause et l'évolution de l'intoxication. Cinq autres présentations ont fait à partir des données du Centre antipoison du Maroc un focus sur les intoxications médicamenteuses, les tentatives de suicide de l'enfant, les intoxications par insecticides, rodenticides et phosphore d'aluminium.

A partir des services hospitaliers

• La première étude (*G. Draiss et al. Les accidents domestiques de l'enfant : étude rétrospective du service de Pédiatrie A du CHU de Marrakech*) a analysé 77 cas hospitalisés entre mars 2009 et juillet 2010. L'âge moyen était de 3 ans et 8 mois, les garçons étaient les plus fréquemment touchés (65%). Il s'agissait d'enfants surtout d'origine urbaine (49%), de bas niveau socio-économique (64%). Les circonstances les plus fréquentes étaient par ordre décroissant une envenimation par scorpion (26%),

une inhalation d'un corps étrangers (18%), une exposition à des produits pétroliers (14%), à des médicaments (12%), au Ferraga (7%) ou une électrisation (5%). Près de la moitié (44%) des intoxications est survenue alors que l'enfant était sans surveillance (seul). Le délai de prise en charge a été en moyenne de 20 heures. Dans 67,5% des cas, un traitement a été instauré en urgence ; la durée d'hospitalisation s'est étalée de 12 heures à 10 jours en fonction des cas. Devant le danger que présente la plupart des domiciles marocains, la faiblesse des connaissances sur les accidents domestiques et la capacité limitée de prise en charge des victimes, la prévention semble le seul moyen efficace pour maîtriser le risque domestique.

- La deuxième a porté sur 295 cas d'enfants de moins de 15 ans admis pour une intoxication aiguë de janvier 2007 à juillet 2010 dans un service de pédiatrie (S. Salimi et al. *Les intoxications aiguës de l'enfant : à propos de 295 cas*). L'intoxication était d'origine médicamenteuse dans 48% des cas, liée à un produit pétrolier (diluant de peinture) dans 15,6%, à un organophosphoré dans 14% et à un produit ménagers dans 14% des cas. Elle était accidentelle dans 94% des cas; l'évolution a été favorable dans 97% des cas (3% ont été transférés en réanimation).

- La troisième provient d'un service d'urgence (M. Rkain et al. Bilan et gestion des intoxications de l'enfant au milieu des urgences) et porte sur 221 cas admis pour ingestion et inhalation accidentelle de produits toxiques sur une période de 14 mois. Les patients étaient âgés de 0 à 15 ans. Les agents toxiques étaient un médicament (29% des cas), de l'eau de javel (22%) le monoxyde de carbone (13%) ; les autres causes plus rares rassemblaient les insecticides, l'ingestion de diluant et d'essence. Les médicaments étaient principalement des anxiolytiques (20% des cas), des œstrogènes (13,3%) et des antihistaminiques (13,3%). Près de la moitié des cas (48,6%) a été hospitalisée dont 8,6% en milieu de réanimation.

- La quatrième concerne 142 dossiers d'enfants admis de janvier 2007 à juillet 2010 dans le service de pédiatrie du CHU de Casablanca (S. Salimi et al. - *Intoxications médicamenteuses chez l'enfant : Expérience d'un service de pédiatrie*). L'intoxication médicamenteuse représentait 48,1% des cas, l'âge moyen était de 4 ans et 9 mois, la circonstance était accidentelle (89% ; volontaire sinon) ; le délai moyen d'admission était de 6 heures. Les médicaments en cause étaient par ordre décroissant : les anxiolytiques (27,4%), les neuroleptiques (11%), le métoprolol (9,8%), les stimulants de l'appétit (9,8%), les antidiabétiques oraux (4,2%). Les signes cliniques étaient dominés par les signes neurologiques (72%, obnubilation, hypotonie) puis les signes digestifs (28%, vomissements, douleurs abdominales). Le traitement a été symptomatique dans tous les cas ; le lavage gastrique a été réalisé dans 6,3% des cas. L'évolution à court terme a été favorable dans 99% des cas.

A partir des données du Centre antipoison du Maroc

- L'étude rétrospective des cas d'intoxication médicamenteuse d'enfants âgés de moins de 15 ans, signalés au Centre antipoison de janvier 1980 à 31 Décembre 2008 a permis de recenser 6121 cas, ce

qui représente 32,8% de l'ensemble des cas d'intoxications médicamenteuses durant la même période (N. Badrane et al. *Les intoxications par les médicaments chez l'enfant : expérience du Centre antipoison du Maroc, 1980-2008*). L'intoxication accidentelle (90,2% des cas) est survenue principalement en milieu urbain (93,3%), chez le garçon (53,4%) ; l'âge moyen était de 4,8 ans. Les médicaments incriminés étaient des psychotropes (40,6% des cas) puis des médicaments du système génito-urinaire (13,8%) et ceux du système respiratoire (12,9%). Les patients ont présenté des symptômes dans 46,6% des cas : signes digestifs (21,1%) puis signes neurologiques (17,6%). L'évolution a été favorable dans 99,8% des cas.

- Une étude rétrospective sur une durée de 29 ans a permis de colliger 929 cas de tentative de suicide chez l'enfant (5 à 15 ans) notifiés au CAPM (M. Windv et al. *Les tentatives de suicides chez l'enfant : données du Centre antipoison du Maroc, 1980-2008*). Ces cas représentaient 5,4% des tentatives de suicide tout âge confondu durant la même période. Il s'agissait principalement de filles (72,6%) ; l'âge moyen était de 12 ans ; le lieu de survenue était surtout le domicile (93,9%) ; il s'agissait d'exposition orale (96,6%). Les agents étaient des médicaments (58,1%) puis des pesticides (29,7%). Les signes gastro-intestinaux (56,2%) étaient les plus fréquents devant les signes neurologiques (19,3%). L'évolution a été favorable dans 94,3% mais un décès est survenu dans 2,4% des cas.

- Les intoxications par les rodenticides chez l'enfant restent au Maroc fréquentes et graves. La létalité est due essentiellement au phosphore d'aluminium dans 77,8% des cas. Une étude rétrospective a analysé 537 dossiers recueillis par le Centre antipoison entre janvier 1982 et décembre 2008 (S. Achour et al. *L'intoxication aux rodenticides chez l'enfant, 1989-2008*). Tous les patients inclus avaient moins de 15 ans et l'âge moyen se situait à 5 ans. Le bébé marcheur (1-4 ans) est arrivé en 1^{ère} place (50%) ; le sexe-ratio (M/F) était de 1,3. La circonstance accidentelle représentait 78,2% des cas et le suicide 14,2% ; la voie orale est retrouvée dans 96,5% des cas. Le rodenticide était à usage domestique dans 88% des cas ; les anticoagulants étaient les plus fréquents (84,2%) - essentiellement la bromadiolone (86,2% des cas exposés aux anticoagulants), puis les convulsivants (5,7%) avec l'alphachloralose et la strychnine ; le phosphore d'aluminium venait au 3^e rang (10%). La moitié des cas était symptomatique ; l'évolution a été favorable dans 97% des cas ; néanmoins, 9 décès ont été enregistrés.

- Une analyse rétrospective a porté sur 1663 cas d'intoxications par insecticides survenues chez l'enfant de moins de 15 ans et reçus par le Centre antipoison du Maroc, entre 1980 et 2008 (S. Achour et al. *L'intoxication aux insecticides chez l'enfant, 1980-2008*). Ces cas représentaient 62,2% de l'ensemble des cas d'intoxication par les pesticides chez l'enfant reçus pendant la même période. L'intoxication était surtout accidentelle (80%) ; l'âge moyen était de 5,7 ans, et le bébé marcheur (1-4 ans) était le plus fréquent (54,9%) ; le sexe ratio (M/F) était de 1,2 ; la voie orale a été retrouvée dans 84% des cas, suivie de l'inhalation dans 9,4%. Les

organophosphorés représentaient la 1^{ère} cause avec 70% des cas (essentiellement le malathion 13,3% et le dichlorvos 8,4%), les pyréthrinoides arrivaient au 2^e rang suivis des carbamates ; l'évolution était favorable dans 96,2% des cas ; 38 décès ont été enregistrés.

• L'intoxication au phosphore d'aluminium est responsable d'une létalité très importante, chez l'enfant et chez l'adulte. Une étude rétrospective a porté sur les 293 cas d'intoxication par le phosphore d'aluminium entre 1989 et 2007, ce qui représentait 2,8% de l'ensemble des cas d'intoxication par pesticides (*N. Ait Daoud et al. Intoxication mortelle au phosphore d'aluminium : expérience du Centre antipoison du Maroc, 1989-2007*). C'est une intoxication du jeune adulte (âge moyen de 25 ans), qui survient le plus souvent au domicile (79% des cas), après un geste suicidaire (74% des cas). Un décès a été noté dans 26% des cas. Plus particulièrement, 54 cas ont été colligés au Centre antipoison du Maroc entre 1990 et 2008 (*S. Achour et al. L'intoxication par le phosphore d'aluminium [Phostoxin®] chez l'enfant*). L'âge moyen était de 7,5 ans, et les enfants âgés de 1 à 4 ans étaient concernés dans 37% des cas. La voie orale était en cause dans 89% des cas suivie par l'inhalation (11%). La circonstance la plus fréquente est accidentelle (68% des cas). Néanmoins, une circonstance volontaire a été enregistrée dans 26% des cas, touchant des enfants âgés de 9 à 14 ans. Les signes cliniques étaient des troubles digestifs dans 72,2% des cas, et des signes neurologiques (20,4%) et respiratoires (7,4%). Un traitement symptomatique a été associée ou non à une décontamination digestive. L'évolution a été favorable dans 78% des cas ; le décès a été constaté dans 18% des cas et 4% des enfants intoxiqués ont gardé des séquelles.

D'autres thèmes ont fait l'objet de mise au point (antidotes, scorpions) ou de présentations isolées (metformine, paraphénylènediamine).

• **Antidotes.** A ce jour, en s'appuyant sur les principes de la médecine par les preuves, il existe un manque réel de preuves de niveau élevé établissant l'efficacité de beaucoup d'antidotes. Une revue des données expérimentales et humaines publiées permet d'évaluer l'efficacité clinique des principaux antidotes (*B. Mégarbane. Antidotes : vers une amélioration du niveau de preuve*).

En résumé :

- Les antidotes dont l'efficacité est basée sur un essai prospectif sont rares : il s'agit du fomépizole et de l'oxygène hyperbare ;

- Récemment, un essai randomisé contrôlé a établi l'absence d'intérêt de l'administration systématique de doses répétées de charbon activé pour une ingestion d'un toxique et l'intérêt des fragments Fab anti-digoxine pour améliorer la survie des intoxications digitaliques a été démontré ; les données suggérant un intérêt pour l'hydroxocobalamine dans l'intoxication au cyanure commencent à s'accumuler ; il en est de même pour l'octréotide au cours des intoxications par les sulfonilurées à l'origine d'hypoglycémies profondes et réfractaires au resucrage ;

- En revanche, plusieurs antidotes sont utilisés en clinique sur la base d'effets théoriques, d'études animales ou d'une expérience humaine très limitée basée sur quelques cas cliniques : ainsi, le glucagon dont l'efficacité dans les intoxications par bêta-bloquants n'a jamais été établie et l'insuline euglycémique proposée au cours des intoxications par inhibiteurs calciques, malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité ;

- De la même façon, en se basant sur des données animales et sur des cas cliniques de surdosage par anesthésiques locaux traités avec succès au bloc opératoire, le recours aux émulsions lipidiques a été encouragé dans les intoxications avec effet stabilisant de membrane sans aucune preuve ;

- Pour les autres antidotes, les modalités d'administration optimale restent d'ailleurs souvent indéterminées : l'administration continue de flumazénil pour éviter l'intubation des patients intoxiqués par benzodiazépines n'a jamais été validée ; la capacité de la naloxone à reverser les signes de surdosage à la buprénorphine est contestée ; l'objectif thérapeutique recherché avec l'administration de sels de calcium dans les intoxications par inhibiteurs des canaux calciques et de bicarbonates de sodium molaires à 8,4% dans les intoxications par les bloqueurs des canaux sodiques reste à établir ;

- Il n'y a aucun essai comparatif analysant l'intérêt des chélateurs pour le traitement des sujets intoxiqués par les métaux lourds ; même en sachant que la N-acétylcystéine prévient efficacement l'hépatotoxicité liée au paracétamol, on ne sait toujours pas quels patients à risque accru pourraient bénéficier du traitement, en se basant sur le nomogramme de Rumack & Matthew ; de même, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la pralidoxime au cours des intoxications aux organophosphorés restent toujours d'actualité, la dose optimale de pralidoxime à utiliser et la concentration plasmatique cible à viser ainsi que les groupes de patients qui pourraient en tirer bénéfice ne sont pas connus ; bien que l'association de la ventilation mécanique, d'adrénaline et de diazépam a permis dans un essai randomisé contrôlé de réduire la mortalité des intoxications sévères par la chloroquine, le rôle exact du diazépam reste mystérieux.

Il existe un besoin important et urgent d'études prospectives contrôlées en toxicologie clinique afin d'améliorer les pratiques. L'évaluation d'un antidote devrait tenir compte des avantages escomptés, des effets indésirables et des coûts induits. La recherche des modalités optimales d'administration doit faire appel à une démonstration basée sur les preuves en allant de la paillasse de laboratoire au lit du patient.

• **Envenimation scorpionique.** C'est un accident fréquent au Maroc, représentant un problème de santé publique responsable d'une morbidité et mortalité importantes liées à son incidence estimée à 40 000 cas /an. Une étude rétrospective portant sur une période de 10 ans (janvier 2000-septembre 2009) a permis de recenser 126 patients reçus aux services d'urgences ou de pédiatrie de l'hôpital des enfants de Casablanca (*S. Salimi et al. L'envenimation scorpionique à propos de 126 cas*). Elle représente 10,9% de l'ensemble des intoxications aiguës hospitalisées dans cet hôpital. L'âge moyen

était de 5 ans et demi et le délai moyen de consultation de 6 heures. Le scorpion noir était responsable de 26,5% des cas, et le jaune de 20,5% (espèce non déterminée dans 53% des cas). Des signes locaux isolés (œdème, rougeur et douleur) ont été notés chez 56,5% des patients ; dans les autres cas, les manifestations systémiques étaient hyper-sudation, vomissements, troubles de la conscience, frissons et état de choc. L'évolution a été favorable chez 87,5% des patients, aucun décès n'a été déploré, mais 12,5% des patients ont nécessité des mesures de réanimation devant une instabilité hémodynamique et respiratoire. En effet, la gravité de l'envenimation scorpionique résulte essentiellement de l'atteinte cardiaque avec œdème pulmonaire et/ou état de choc. Une étude complémentaire, prospective, a porté sur 28 cas graves (*S. Abourazzak et al. Tropisme cardiovasculaire des envenimations scorpioniques chez l'enfant*) et a montré une atteinte cardiaque (93% des cas), une tachycardie (96%), une augmentation de la pression artérielle (93%), un collapsus vasculaire (43%), un OAP (14%) et une ischémie myocardique présente dans 80% des cas. Ces complications cardiovasculaires, respiratoires et neurologiques peuvent engager le pronostic vital. Le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge, de l'âge des patients et du type du scorpion, la prévention reste le seul moyen pour réduire l'incidence de l'envenimation et ceci par l'éducation de la population (parents et enfants) et la formation du personnel médical et paramédical.

• **Metformine.** Chez 3 patients intoxiqués admis en réanimation médicale, une méthode de dosage de la metformine dans le plasma en CLHP-UV a permis de confirmer rapidement le diagnostic et de réaliser le suivi de l'épuration du médicament (*L. Labat et al. Intoxications à la metformine chez 3 patients: suivi des concentrations plasmatiques par CLHP-UV*). Les dosages plasmatiques sont réalisés en CLHP sur une colonne en silice Sphérisorb® (250 x 4,6 mm, 5 µm) couplée à une détection UV à 235 nm. La séparation est réalisée en mode isocratique méthanol/tampon phosphate KH₂PO₄ 0,04 M, pH 6,0 (20/80, v/v) à 30°C. Une extraction liquide/liquide est réalisée en deux temps sur des échantillons plasmatiques de 200 µL, par un mélange butanol-1/n-hexane (50/50, v/v) en présence de phénylbiguanide (étalon interne, 10 mg/L, 40 µL) en milieu basique (NaOH 8 M, 200 µL), puis par extraction de la phase organique par de l'acide acétique (200 µL, 1%). La méthode est validée et linéaire de 0,03 à 5 mg/L ; les temps de rétention sont de 5,9 et 7,8 min respectivement pour la phénylbiguanide et la metformine.

- Cas n°1. Une femme de 40 ans a ingéré 30 comprimés de dosage inconnu. La concentration en metformine à H₂₀ est de 153 mg/L avec une fonction rénale normale et une acidose métabolique. La patiente décède en moins de 48 h dans un contexte de défaillance multi-viscérale, avec une concentration à H₄₃ de 26,5 mg/L.

- Cas n°2. Une femme de 38 ans a ingéré 45 g de metformine. La concentration en metformine environ 12 h après la prise est de 84 mg/L dans un contexte d'acidose lactique majeure (pH 7,0, lactates 11,0 mmol/L). Après alcalinisation et hémodialyse de 16 h, l'évolution est favorable.

- Cas n°3. Une femme de 79 ans, diabétique traitée par metformine (850 mg/12 h) a été hospitalisée

dans un contexte de surdosage. La concentration est de 34,5 mg/L dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë (créatinine 900 µmol/L), d'hypovolémie et d'acidose métabolique. Après une prise en charge faite par alcalinisation et hémodialyse intermittente, l'évolution est favorable.

Ainsi, en cas d'acidose lactique pouvant être associée à une prise de metformine, le dosage plasmatique permet d'identifier un surdosage et de renforcer l'intérêt d'une épuration extrarénale. Les dosages ultérieurs permettent d'évaluer l'élimination du médicament. Les trois cas présentés illustrent les profils clinico-biologiques les plus fréquemment observés. Une analyse toxicocinétique au cas par cas est nécessaire afin de mieux évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques d'élimination et les performances de l'épuration extra-rénale. La méthode de CLHP-UV utilisée dans un contexte d'urgence apparaît tout à fait adaptée à ce type d'intoxication. Elle est spécifique, suffisamment sensible, rapide et permet de confirmer le diagnostic de l'intoxication dans les meilleurs délais.

• **Paraphénylènediamine (PPD).** Elle est utilisée par les femmes dans un but cosmétique comme teinture capillaire noire ou adjuvant du henné. L'intoxication à la PPD peut entraîner une rhabdomyolyse, responsable d'une mortalité très élevée. Une étude rétrospective a porté sur les 24 cas admis en réanimation de 2003 à 2010 (*A. Derkaoui et al. Intoxication par la paraphénylène diamine : à propos de 24 cas*). Cette étiologie a représenté 28,4% de l'ensemble des intoxications admises. L'âge moyen est de 23,6 ans avec un sex-ratio de 4,7. L'intoxication était le plus souvent volontaire (82,6%). Elle était accidentelle dans 8,% des cas et pouvait être criminelle (4,3%). Une rhabdomyolyse a été retrouvée dans 15 cas, une atteinte respiratoire dans 14 cas, une atteinte cardiaque dans 7 cas et une insuffisance rénale dans 4 cas ; l'évolution est fatale dans 11 cas.

Claudine CABOT

47^e Congrès international francophone de médecine légale, 8-10 juin 2011, Bordeaux

La tenue du congrès de médecine légale à Bordeaux a donné l'occasion à l'un des membres de la STC d'en rapporter quelques faits saillants.

Soumission chimique

• Un courte mise au point a rappelé qu'en matière de soumission chimique, le produit idéal est celui qui est actif à faible dose, rapidement soluble en milieu aqueux, sans goût, et dont les effets sont d'installation rapide, tout en provoquant une amnésie des faits (*P. Kintz & M. Villain. Soumission chimique : entre déclarations et pharmacologie*).

Le GHB a longtemps été présenté comme la « drogue du viol », mais les statistiques de l'Afssaps et la littérature nationale contredisent ces affirmations : clonazépam, zolpidem et bromazépam sont au palmarès. Une seule unité galénique est suffisante. Le calcul rétroactif de la dose s'effectue à partir de la

demi-vie de la molécule. Or, la demi-vie peut être très étendue et l'association avec d'autres psychotropes est toujours difficile à évaluer. La prise concomitante de boisson alcoolisée peut être source de discussion, la vitesse d'absorption étant très différente entre le vin, le champagne ou les alcools forts. La notion d'amnésie, parfois mal maîtrisée, engendre des difficultés d'interprétation.

La soumission chimique est un vaste territoire pharmaco-judiciaire, où les limites de l'imaginaire sont régulièrement franchies. Dans ces conditions, la culture médico-légale des toxicologues se doit d'être régulièrement mise à jour, afin de ne pas aller au-delà de ce qui est scientifiquement acceptable. L'expert se doit de documenter ses dires, et doit faire la différence entre effet désinhibiteur et sédatif. La soumission chimique touche tous les âges, mais il existe des situations spécifiques : sport (agent freinant), religieux (initiation avec datura par exemple), étudiant (champagne + Rivotril), professionnel (concours d'entrée...), politique (dioxine Ioutchenko).

- Une étude rétrospective des cas de soumission chimique chez des mineurs au cours des 8 dernières années a été réalisée (JM Gaulier et al. *Analyses toxicologiques dans un contexte de suspicion de soumission chimique de mineurs : analyses rétrospective de 88 dossiers*). 344 demandes d'analyses toxicologiques faites dans un cadre de soumission chimique supposée ont été traitées entre janvier 2003 et décembre 2010.

Quatre-vingt-huit (88) demandes concernaient des mineurs (soit 26%), âgés de 2 mois à 17 ans (73 filles et 15 garçons). Elles faisaient suite à une agression sexuelle avérée ou non (60 cas ; 68%), à une suspicion d'enfant chimiquement battu (12 cas ; 14%) ou à des troubles de l'état de conscience ou du comportement susceptibles d'avoir un lien avec une éventuelle tentative d'agression (16 cas ; 18%). Elles étaient établies sur prescription médicale (57%) ou sur réquisition judiciaire (43%) et accompagnées de prélèvements réalisés très généralement moins de 24 heures après les faits avérés ou supposés.

La fréquence de réalisation des prélèvements capillaires était relativement élevée mais l'intégralité des prélèvements biologiques préconisés en cas de soumission chimique supposée n'était présente que dans 11% des dossiers. Dix-neuf (19) dossiers sur 88 se sont avérés être des cas indiscutables de soumission chimique et les auteurs étaient souvent les parents ou des proches : 8 concernaient des enfants chimiquement battus, 7 des victimes d'agression sexuelle et 4 des victimes d'une tentative d'agression. Les benzodiazépines et substances apparentées étaient les principales substances rencontrées (clonazépam, zolpidem, flunitrazépam,...), mais d'autres psychotropes avaient pu être utilisés (niaprazine, cyamémazine...). La réalisation des prélèvements biologiques restait déficiente, probablement en raison d'un manque d'information des forces de l'ordre et des professionnels de santé ; il est important de faire un dosage dans les cheveux (durée d'exposition).

Il existe très probablement une sous-évaluation du phénomène, les enfants étant généralement amenés aux urgences pour surdosage et les cas des enfants chimiquement battus ne semblent présenter que la partie cachée de l'iceberg.

- Une observation de soumission chimique avec administration de lorazépam a été rapportée, dans laquelle non seulement les prélèvements biologiques ont été faits dans des délais raisonnables et analysés par les méthodes les plus sensibles, mais aussi où les aliments ayant contenu la benzodiazépine suspectée ont pu être saisis et analysés (M. Deveaux et al. *Un cas de soumission chimique au lorazépam élucidé par l'analyse du sang, de l'urine, des cheveux et des aliments suspects*). Au cours d'une soirée chez une connaissance, un homme de 38 ans consomme 2 coupes de champagne et un repas comprenant un plat de pâtes auquel il trouve un goût amer. Vers 5 h, il s'endort brutalement et se réveille quelques heures plus tard dans un lit. Malgré l'amnésie partielle, il pense avoir subi une agression sexuelle et ne reprend vraiment ses esprits qu'en fin de journée. Après le dépôt d'une plainte contre son hôte, des prélèvements de sang et d'urine sont effectués. L'analyse du sang, de l'urine et de 3 segments de cheveux par des méthodes validées a permis d'apporter la preuve d'une soumission chimique par une quantité supra-thérapeutique de lorazépam (demi-vie 12-20h). C'est une molécule difficile à retrouver dans les cheveux, car il existe un effet de matrice qui nuit à la détection de très faibles concentrations, ce qui n'était pas le cas ici. Une preuve importante supplémentaire a été apportée par l'analyse des restes du repas où le lorazépam a été formellement identifié. La saisie de ce type de prélèvement ne doit donc pas être oubliée lors des perquisitions ; dans ce cas, elle n'a pu être faite qu'après les résultats des analyses du sang et de l'urine : la réactivité du laboratoire et sa capacité technique à réaliser ces analyses en urgence est donc importante pour l'enquête. Les quantités de produit données à l'insu dans un plat sont toujours plus importantes que dans une boisson.

- L'administration d'une substance psycho active à une personne âgée dans un but de sédation est un type de soumission chimique probablement sous-estimé et peu documenté dans la littérature scientifique. Dans le cadre d'une enquête pour maltraitance, un juge d'instruction a commis l'expert toxicologique pour analyser les cheveux de 15 pensionnaires d'une maison de retraite à la recherche de médicaments sédatifs et pour comparer les résultats avec le traitement habituel des sujets (V. Dumestre-Toulet et al. *Maltraitance chez les pensionnaires d'une maison de retraite : mise en évidence d'une soumission chimique chez la personne âgée par l'analyse des cheveux*). Les analyses ont été réalisées en chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Malgré une diminution de l'incorporation de certaines molécules dans les cheveux dépigmentés ou colorés, la plupart des molécules prescrites ont été retrouvées dans les cheveux. Le méprobamate a été mis en évidence chez 14 patientes, parfois en dehors de toute prescription, avec des concentrations que l'on estime importante au regard d'une étude parallèle menée au laboratoire. Les résultats de l'analyse des cheveux sont en faveur d'une exposition répétée et parfois très importante à des psychotropes pour la majorité des personnes âgées.

L'enquête policière a montré l'absence d'automédication ou d'administration par les familles pour ces

personnes âgées très dépendantes. Une discordance avec les prescriptions médicales est mise en évidence pour 9 sujets et permet de caractériser la soumission chimique de plusieurs pensionnaires de cette maison de retraite.

• **Strychnine.** Les décès liés à la strychnine sont décrits dans la littérature médico-légale depuis la fin du 19^e siècle. En France, la particulière dangerosité de cet alcaloïde a conduit à l'instauration de plusieurs décrets permettant dans un premier temps de limiter la vente du produit, puis de l'interdire définitivement en 1990. Ces décès restent rares en médecine légale, la question essentielle étant de connaître la provenance du toxique. Le cas d'un homme âgé de 69 ans, retrouvé décédé à son domicile, allongé sur le canapé est présenté (*S. Prat et al. Intoxication aiguë à la strychnine : à propos d'un cas et revue de la littérature*). L'individu avait laissé une lettre, évoquant d'importants conflits familiaux. L'examen externe du corps n'a pas mis en évidence de lésion récente. Au cours de l'autopsie, ont été retrouvés un œdème pulmonaire et une stase sanguine généralisée, ainsi que la présence d'une substance bleue dans l'estomac, le duodénum et une partie de l'intestin grêle. Les analyses toxicologiques ont retrouvé une concentration de 0,29 µg/mL de strychnine dans le sang et de 12,2 µg/mL dans le contenu gastrique. La coloration bleue était évocatrice de la Taupicine[®], un taupicide contenant 10% de strychnine. L'ensemble des éléments était compatible avec un décès secondaire à une intoxication aiguë à la strychnine. Le contenant n'a pas été retrouvé par les enquêteurs.

• **Méthadone.** Un jeune enfant âgé de 11 mois est découvert décédé dans son lit au domicile familial (*G. Tournel et al. Intoxication aiguë mortelle à la méthadone chez un enfant de 11 mois. Origine accidentelle, intervention d'un tiers ? Interprétation des résultats capillaires*). La cause de la mort n'est pas établie par les seules constatations autopsiques. Des analyses toxicologiques ont été réalisées sur différents prélèvements : humeur vitrée, sang cardiaque, urine, bile, contenu gastrique et cheveux. La concentration sanguine en méthadone de 73 ng/mL dans le sang cardiaque est décrite comme thérapeutique pour un adulte suivant un traitement de substitution et toxique pour un sujet naïf. Compte-tenu de l'âge du sujet, le décès pouvait être attribué à une intoxication aiguë mortelle à la méthadone.

• **Clozapine.** Le cas du décès d'un jeune homme de 24 ans aux antécédents de psychose infantile hospitalisé en établissement psychiatrique est rapporté (*I. Plu et al. Pseudo-obstruction colique aiguë et clozapine : à propos d'un cas et revue de la littérature*). Il est trouvé une nuit sur le sol d'un couloir du service, conscient, avec une plaie au crâne. Conduit aux toilettes, il fait un arrêt cardio-respiratoire en présence des infirmiers qui débutent un massage cardiaque. Son décès sera constaté par le SAMU après échec de la réanimation. L'autopsie met en évidence une dilatation colique majeure avec réaction péritonéale inflammatoire, un petit épanchement péritonéal trouble, une grande quantité de selles liquides dans le côlon, un œdème et une congestion pulmonaire, et une plaie contuse du cuir chevelu sans fracture ni lésion intracrânienne. Les analyses

anatomopathologiques identifient une ischémie gangréneuse en bande de la paroi colique, avec prolifération de germes telle qu'on l'observe dans les phénomènes occlusifs, associées à un œdème pulmonaire hémorragique.

Les analyses toxicologiques mettent en évidence dans le sang périphérique de la clozapine (Leponex[®]) à concentration supra-thérapeutique (1,09 µg/L ; concentration thérapeutique sanguine 0,2-0,6), de la tropatépine (Lepticur[®]) à concentration thérapeutique, du diazépam (Valium[®]) et du nordazépam à concentration infra-thérapeutique.

La clozapine entraîne fréquemment une constipation (14% des patients), le plus souvent bénigne. Il a été décrit pendant des cas d'effets indésirables gastro-intestinaux plus graves, notamment d'occlusion ou de pseudo-occlusion colique, d'ischémie et/ou de perforation colique, pouvant aller jusqu'au décès. A ce jour, 11 décès imputables à la clozapine ont été décrits dans la littérature internationale. Dans le cas présent, la pseudo-occlusion est à l'origine du décès par constitution d'un 3^e secteur avec troubles métaboliques et hydro-électrolytiques, de troubles ventilatoires et circulatoires du fait de la distension colique en cadre, et d'une diffusion infectieuse à point de départ colique. Devant l'absence d'obstacle mécanique retrouvé sur le côlon, l'absence de pathologie colique préexistante et l'absence d'autres facteurs de risque identifiés chez ce patient, la pseudo-occlusion colique a été rattachée à la prise du neuroleptique, retrouvé à concentration supra-thérapeutique dans le sang. Ce cas illustre la gravité potentielle de la constipation induite par la clozapine, notamment chez les patients schizophrènes qui peuvent avoir une modification du ressenti et de l'expression de la douleur.

Françoise PENOUIL

NOTES DE LECTURE

• **Atrazine.** Dans une étude conduite en Bretagne, les concentrations urinaires de l'atrazine et de ses métabolites ont été mesurées chez 579 femmes enceintes, à la 19^e semaine de grossesse. L'atrazine ou son mercapturate étaient détectables chez 5,5% d'entre elles, et les métabolites dialkylé et hydroxylé dans, respectivement, 20% et 40% des échantillons d'urines. La présence d'atrazine ou de métabolites dans les urines était associée à un excès de risque d'hypotrophie fœtale (OR 1,5; IC95%: 1,0-2,2) et d'hypotrophie crânienne (OR 1,7; IC95%: 1,0-2,7). En revanche, il n'y avait pas d'excès de risque de malformations associé à la présence d'atrazine ou de ses métabolites dans les urines (*Chevrier C et al. Environ Health Perspect 2011;119:1034-4*). Au moins 3 autres études épidémiologiques ont observé des anomalies du développement fœtal semblables, associées à l'exposition à l'atrazine (*Munger R et al. Environ Health Perspect 1997;105:308-14*; *Villanueva CM et al. Occup Environ Med 2005;62:400-5*; *Ocho-Acuña H et al. Environ Health Perspect 2009; 117:1619-24*).

• **Blighia sapida.** Entre 1998 et 2001, 16 enfants originaires du Surinam et habitant des villages situés au bord du Maroni sont décédés dans un tableau

associant une hypoglycémie majeure et une élévation de l'activité des enzymes hépatiques. Une étude ethnobotanique a révélé la présence de *Blighia sapida* sur les rives du Maroni. *Blighia sapida* est un arbre originaire d'Afrique de l'ouest où la consommation de ses fructifications avant maturité provoque périodiquement des épidémies de cas d'intoxication parfois mortelles. Les baies vertes de *Blighia sapida* contiennent de l'hypoglycine responsable de l'atteinte hépatique et de l'hypoglycémie. De l'hypoglycine a bien été identifiée dans les baies de *Blighia sapida* du bord du Maroni (Gaillard Y et al. *Forensic Intern* 2011;206:e103-7). *Blighia sapida* est donc présent en Amérique du sud. On savait déjà qu'il avait traversé l'Atlantique, puisque des séries de cas d'intoxication avaient été rapportées dans les Antilles.

• **Buflomédil.** Le 20 mai 2011, l'Agence européenne du médicament (EMA) a recommandé la suspension de la commercialisation des formes orales de buflomédil dans l'Union européenne. Une décision a été prise après l'analyse du dossier transmis par l'Afssaps à la suite du retrait du marché du médicament en France, en février 2011 et elle est justifiée par la toxicité neurologique sévère du médicament en situation de surdosage, telle que mise en évidence par les études produites par les centres antipoison français, ainsi que par les preuves limitées de son efficacité thérapeutique. L'évaluation des formes injectables est toujours en cours (<http://www.ema.europa.eu>).

• **Alcool et protection cardiovasculaire.** La revue et la méta-analyse de 84 études de morbidité et de mortalité par maladies cardiovasculaires associées à la consommation d'alcool montre un effet protecteur pour la mortalité par maladies cardiovasculaires toutes causes confondues (RR 0,75; IC95%: 0,70-0,80) et pour l'incidence des maladies coronariennes (RR 0,71; IC95%: 0,66-0,77). En revanche, il n'est pas observé d'effet significatif de la consommation d'alcool sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux ou leur mortalité. Pour les maladies coronariennes, l'effet protecteur apparaît dès 1-2 verres par jour (Ronksley PE et al. *Br Med J* 2011;342-d671 doi:10.1136/bmj.d671).

• **Tabac et cancer du sein.** L'association entre le risque de cancer du sein invasif et l'exposition à la fumée de tabac a été évaluée dans une cohorte de 79 990 femmes âgées de 50 à 79 ans. La durée moyenne du suivi a été de 10,3 ans et 3250 cas incidents de cancer du sein invasif ont été identifiés. Chez les anciennes fumeuses, l'excès de risque était de 9% (OR 1,09; IC95%: 1,02-1,17) ; il était de 16% chez les fumeuses actives (OR 1,16; IC95%: 1,00-1,34) et il augmentait avec l'intensité et la durée de l'exposition (35% chez les femmes qui avaient fumé pendant au moins 50 ans). Un excès de risque statistiquement significatif persistait pendant 20 ans après l'arrêt du tabac. Chez les non-fumeuses, celles qui avaient été les plus fortement exposées au tabagisme passif (≥ 10 ans dans l'enfance, ≥ 20 ans au domicile à l'âge adulte, ≥ 10 ans en milieu professionnel) avaient un excès de risque de 32% quand on les comparait aux femmes non fumeuses et jamais exposées au tabagisme passif (Luo J et al. *Br Med J* 2011;342.d101. doi:10.1136/bmj-d1016).

• **Clarithromycine.** Une quarantaine de cas d'effets neurotoxiques centraux sont rapportés chez des malades traités par la clarithromycine. Les manifestations observées associent diversement des signes de dépression du système nerveux central (sommolence, confusion) et d'excitation (agitation, insomnie, délire, hallucinations). Ces troubles régressent spontanément à l'arrêt du traitement par la clarithromycine, en quelques heures à quelques jours. Leur mécanisme était jusqu'à présent inconnu. Une équipe italienne vient d'en rapporter un nouveau cas, cliniquement semblable aux précédents (Bandettini di Poggio M et al. *J Clin Neurosci* 2011;18:313-8) mais elle a eu la bonne idée de faire un examen EEG de la patiente. Celui-ci a montré un état de mal épileptique sans convulsion. Les anomalies électroencéphalographiques ont régressé parallèlement aux manifestations cliniques à l'arrêt de la clarithromycine.

• **CO et OHB.** La Cochrane library a récemment publié une évaluation des études épidémiologiques publiées de l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare pour le traitement des intoxications oxycarbonées (Buckley NA et al. *Cochrane Library* 2011;4:38p). Les experts ont identifié sept études randomisées. Ils en ont exclu une qui n'évaluait pas l'issue clinique des intoxications. Les six autres concernaient un total de 1361 personnes intoxiquées : deux d'entre elles ont montré que l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) diminuait les séquelles neurologiques évaluées cliniquement un mois après l'intoxication ; les 4 autres n'ont pas montré d'effet protecteur de l'OHB, supérieur à celui de l'oxygénothérapie normobare. La méta-analyse des 6 études ne montre pas non plus d'effet statistiquement significatif de l'OHB (OR des troubles neurologiques persistants 0,78; IC95%: 0,54-1,12). Cependant, toutes les études disponibles souffrent d'insuffisances méthodologiques et elles sont très hétérogènes en termes d'organisation, de gravité des intoxications, d'évaluation des effets neurotoxiques... On peut ajouter que la caractérisation des séquelles neurologiques était généralement très grossière (questionnaire et/ou examen clinique, « tests » non spécifiés) et que seulement leur présence ou leur absence étaient prises en compte dans l'évaluation. Bref, il n'y a pas de preuve de l'intérêt de l'OHB pour le traitement des intoxications oxycarbonées mais pas non plus d'essai clinique bien conduit. L'étude d'efficacité reste à faire. Elle devrait être randomisée et multicentrique ; l'évaluation des séquelles devrait se faire en aveugle du traitement reçu et employer un questionnaire et des tests cliniques standardisés (une batterie de tests psychométriques).

• **Colle cyanoacrylate.** Un chirurgien britannique a rapporté un cas de lésion cutanée étendue d'un membre inférieur chez un enfant de 2 ans qui avait contaminé le pantalon de son pyjama avec une colle cyanoacrylique. La lésion de 10 x 3 cm a nécessité une greffe de peau (Clarke TFE. *J Plastic Reconstructive Aesthetic Surg* 2011; doi:10.1016/j.bjps.2011.03.2009). Elle était probablement principalement due au retrait brutal du pantalon de pyjama par le personnel du service hospitalier d'urgences qui a reçu l'enfant. Le chirurgien évoque aussi une réaction exothermique des cyanoacrylates avec le coton qui aurait pu participer aux lésions observées, mais celles

-ci ont évidemment une origine principalement mécanique. Rappelons que les colles cyanoacryliques forment des lésions covalentes avec les revêtements superficiels et que toutes les tentatives mécaniques ou chimiques pour éliminer le film de colle sont inefficaces et souvent à l'origine de lésions sévères.

Il faut attendre que le film de colle desquame spontanément avec la couche cornée superficielle. Les bains à l'eau tiède savonneuse permettent d'accélérer le processus. L'élimination du film de colle peut nécessiter plusieurs heures voire plusieurs dizaines d'heures mais, *in fine*, la patience est la meilleure prévention des lésions cutanées.

• **Arsenic et méthylation.** Plusieurs études épidémiologiques indiquent qu'un risque élevé de diverses complications de l'exposition à l'arsenic (cancers cutanés et de l'arbre urinaire, athérosclérose...) est associé à une faible capacité de méthylation de l'arsenic, qui se traduit par une diminution du rapport des concentrations urinaires de l'acide diméthylarsinique (DMA) et de l'acide monométhylarsonique (MMA). Une récente étude montre que le rapport DMA/MMA est augmenté chez les individus dont l'indice de masse corporelle est élevé (*Gomez-Rubio P et al. Toxicol Appl Pharmacol 2011;252:176-82*). Le tissu adipeux n'étant pas un site du métabolisme de l'arsenic, cette observation peut indiquer que le surpoids s'accompagne d'une augmentation de la capacité de méthylation de l'arsenic ou, au contraire, que les individus dont l'indice de masse corporelle est bas ont une capacité de méthylation diminuée (par exemple, du fait de déficits nutritionnels).

• **Cadmium et tubule rénal.** Dans une étude récente, l'équipe de l'Unité de toxicologie et de pharmacologie de l'Université catholique de Louvain (*Chaumont A et al. Occup Environ Med 2011;68:257-64*) a réévalué le seuil de cadmiurie à partir duquel apparaissait une atteinte tubulaire rénale chez les travailleurs exposés au cadmium. Dans une cohorte de 599 travailleurs (âge moyen 45,4 ans ; 451 hommes), employés d'entreprises fabriquant des batteries cadmium/nickel (durée moyenne d'exposition : 18,8 ans), ils ont estimé la benchmark dose 5% de la cadmiurie [BMD5 : seuil correspondant à un risque de 5% de développer une atteinte tubulaire définie par une augmentation de l'excrétion urinaire de β_2 -microglobuline (β_2)/de retinol binding protein (RBP)]. Ils ont également estimé le seuil inférieur de la distribution de cette valeur au risque 5% (BMDL5). Les BMD5 et BMDL5 étaient respectivement de 5,1 et 3 $\mu\text{g/g}$ créatinine pour la RBP et 9,6 et 5,9 pour la β_2 . Après exclusion des fumeurs et anciens fumeurs, les valeurs correspondantes étaient respectivement 12,6/6,6 et 12,2/5,5, alors que chez les fumeurs (y compris les anciens fumeurs), elles étaient de 6,2/4,9 et 4,3/3,5. Ces valeurs relativement élevées sont surprenantes, si on les confronte aux seuils pour lesquels des signes de dysfonctionnement tubulaire sont rapportés en population générale (2-2,5 $\mu\text{g/g}$ classiquement et dans des publications récentes < 1 $\mu\text{g/g}$ créatinine). Les auteurs font l'hypothèse de l'existence de sous-populations fragiles en population générale (vieillards, jeunes enfants...) qui n'existent pas en milieu professionnel. Il est probable qu'un problème méthodologique soit également à l'origine d'une sur-estimation des cadmiuries néphrotoxiques dans cette

étude : les dosages ont été faits sur des échantillons d'urines sans consigne particulière sur les horaires et le lieu de prélèvement, de sorte qu'il est probable que même si l'on exclut la possibilité d'une contamination externe (?), dans nombre de cas, la cadmiurie mesurée traduisait à la fois l'exposition actuelle au métal et la dose interne, ce qui est probablement à l'origine d'une surestimation de la dose interne et pourrait suffire à expliquer les différences avec ce qui est habituellement observé en population générale.

• **Particules Diesel et cancer.** La méta-analyse de 11 études cas-témoin a permis de comparer les expositions à des fumées de moteur Diesel de 13 304 cas de cancer bronchopulmonaire et 16 282 témoins. Pour tous les participants à l'étude, le calendrier professionnel et le tabagisme étaient connus. L'exposition aux fumées de moteur Diesel et son intensité ont été évaluées en utilisant une matrice emploi-exposition (*Olsson AC et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:941-8*). Le risque de cancer bronchopulmonaire était significativement augmenté chez les individus dont l'exposition cumulée aux fumées de moteur Diesel se situait dans le quartile le plus élevé (comparés aux individus non exposés) : OR 1,31; IC95%: 1,19-1,43) après ajustement sur l'âge, le sexe, l'étude, la notion de poste de travail exposant à d'autres facteurs de risque de cancers du poumon, le tabagisme cumulé et le délai entre l'arrêt du tabac et la survenue du cancer. L'excès de risque augmentait avec la durée de l'exposition ($p < 0,01$).

• **Butoxyde de pipéronyle et neurodéveloppement.** Une étude américaine a évalué à l'âge de 36 mois les effets de l'exposition, pendant le 3^e trimestre de la grossesse, à la perméthrine et/ou au butoxyde de pipéronyle sur le développement moteur et intellectuel des enfants. L'exposition était évaluée par des prélèvements atmosphériques individuels effectués pendant une période de 48 heures, au 3^e trimestre de la grossesse et par des dosages plasmatiques de perméthrine à la naissance, chez la mère et sur le sang du cordon (*Horton MK et al. Pediatrics 2011;127:e299-e306*). Aucune corrélation n'a été observée entre les performances des enfants à 36 mois et l'exposition à la perméthrine, évaluée par les prélèvements atmosphériques ou les concentrations plasmatiques de l'insecticide. En revanche, après ajustement sur le sexe, l'origine ethnique, la durée de la grossesse, l'éducation de la mère et ses performances intellectuelles, le tabagisme passif et l'exposition au chlorpyrifos, il a été observé une association négative entre l'exposition au butoxyde de pipéronyle et les performances des enfants. Cette association n'avait encore jamais été rapportée, ni expérimentalement chez l'animal, ni chez l'homme.

• **Acide aristolochique.** Dans les années 1990, des épidémies de néphropathies interstitielles sévères puis de cancers urothéliaux ont été rapportées chez des consommateurs de Fangji, une herbe chinoise, utilisée par erreur par des herboristes européens (*DeBelle FD et al. Kidney Int 2008;74:158-69 ; IARC vol 82, 2002*). On a montré que ces effets étaient imputables à l'acide aristolochique. En fait, cette substance est présente dans de nombreuses plantes utilisées en herboristerie chinoise. Une équipe de médecins du travail taïwanais a récemment montré

qu'il existait également une surmortalité par cancer urothélial (SMR 310; IC95%: 141-587) et par insuffisance rénale (SMR 240; IC95%: 140-384) dans une cohorte d'herboristes taiwanais (*Yang HI et al. J Epidemiol 2009;19:17-23*).

La même équipe vient de publier une étude cas-témoin nichée dans la cohorte des 6538 herboristes enregistrés à Taïwan entre 1985 et 1998. Tous les cas incidents d'insuffisance rénale (40) diagnostiqués entre 1995 et 2000 ont été comparés à des témoins appariés (2 à 4 par cas) sur le sexe et l'année de naissance issus de la même cohorte (*Yang HY et al. Occup Environ Med 2011;68:286-90*).

In fine, 40 cas ont été comparés à 98 témoins. Après ajustement sur l'âge, la consommation d'antalgiques, celle d'alcool et d'aliments fumés ou fermentés et sur les autres facteurs d'exposition au Fangji, un excès de risque d'insuffisance rénale (OR 3,43; IC95%: 1,2-10,2) était associé à la production ou à la distribution de préparations d'herbes chinoises, par les herboristes, à la préparation ou la vente de médicaments contenant du Fangji (OR 4,17; IC95%: 1,4-12,8), au fait, pour les herboristes, d'habiter sur le lieu de travail (OR 3,14; IC95%: 1,1-8,8) et surtout, au fait d'avoir consommé occasionnellement ou habituellement du Fangji (OR 5,42; IC95%: 1,9-25,0).

La vente et l'utilisation de préparations d'herbes contenant des acides aristolochiques sont interdites à Taïwan depuis 2003, mais, selon les auteurs, elles se poursuivent.

• **Fluor et neurodéveloppement.** Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont montré qu'une altération des performances intellectuelles était associée, chez l'enfant, avec la fluorose dentaire ou la consommation d'eau contenant une forte concentration de fluor (*Tang QQ et al. Biol Trace Elem Res 2008;126:115-20*). Une récente étude chinoise montre que ce risque persiste aux faibles doses (*Ding Y et al. J Hazard Mat 2011;186:1942-6*). Dans cette étude, l'augmentation de 1 mg/L de la concentration urinaire de fluor est associée à une perte de 0,6 point de QI.

Ce qui reste à déterminer, c'est de savoir si c'est le fluor lui-même, plutôt que le ou les cations qui lui sont associés dans l'eau de boisson, qui sont à l'origine de l'atteinte neurologique.

• **Prévalence du tabagisme.** Les baromètres santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) sont des enquêtes réalisées par téléphone chez des individus âgés de 15 à 75 ans, tirés au sort. La dernière enquête, conduite en 2010 auprès d'un peu plus de 27 000 personnes, montre une augmentation du tabagisme en France depuis 2005 alors qu'il avait régulièrement diminué pendant les 20 années précédentes : 33,7% de fumeurs en 2010 vs 31,5% en 2005 ($p < 0,001$), 29,1% de fumeurs quotidiens vs 27,1% ($p < 0,001$).

Cette augmentation est principalement due à celle du tabagisme féminin. La seule bonne nouvelle est la diminution du nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement (par les fumeurs quotidiens), un peu plus marquée chez les hommes (14,8 vs 16,3) que chez les femmes (12,3 vs 13,5).

Il est probable que l'interdiction de fumer dans les lieux publics y a participé (*Beck F et al. BEH 2011;20-21:230-3*).

• **Maladie de Haff.** C'est un ichtyosarcotisme dont les premiers cas ont été décrits dans les années 1920, en Allemagne, en Russie et dans les Pays baltes. Elle est caractérisée par la survenue d'une rhabdomyolyse après la consommation de poisson. Divers types de poissons d'eau douce peuvent être impliqués. La nature de la toxine en cause est inconnue. Elle est thermostable. A l'occasion d'un cluster de 28 cas, une équipe russe (*Chaikovskaya IL et al. Clin Toxicol 2011;49:219-20*) a suspecté la responsabilité d'*Equisetum fluviatile*, une plante fréquente dans les zones humides. Elle a nourri des carpes avec *E. fluviatile* puis des souris avec les poissons traités d'une part, avec les poissons de la pièce d'eau à l'origine du cluster d'autre part. Dans les deux groupes d'animaux, la maladie de Haff a été observée.

• **Oxyde d'indium/étain.** L'oxyde double d'indium et d'étain (ITO) est un matériau utilisé en opto-électronique, en particulier pour la production d'écrans en cristaux liquides. Des cas de plus en plus nombreux d'alvéolite fibrosante ont été rapportés chez des travailleurs exposés, au cours des dernières années. Des travaux expérimentaux ont confirmé cet effet dans plusieurs espèces animales. Par ailleurs, d'autres études ont montré des effets semblables du trichlorure et du phosphore d'indium, ce qui indique que les effets toxiques pulmonaires de l'ITO sont probablement imputables à l'oxyde d'indium. C'est ce que confirme, chez le rat, une étude comparant les effets de l'inhalation d'ITO et d'oxyde d'indium qui montre néanmoins qu'à dose égale, l'ITO produit des lésions plus sévères que l'oxyde d'indium. (*Nagano K et al. J Occup Health 2011;53:51-63*).

• **Vitamine D et Parkinson.** Des travaux expérimentaux suggérant qu'une carence en vitamine D accélérerait la dégénérescence des neurones dopaminergiques (*Newmark HL et al. Mov Disorders 2007;22:461-8*) et la production de vitamine D dépendant de l'exposition au rayonnement ultraviolet, une équipe danoise a recherché les effets du travail en plein air sur le risque de maladie de Parkinson. La carrière professionnelle de 3819 cas et 19 282 témoins appariés sur l'âge et le sexe a été reconstituée et, pour chaque poste occupé, le temps de travail en plein air a été évalué par des experts. *In fine*, chaque individu a été classé dans un groupe en fonction de son temps de travail en plein air : nul, modéré (<50%), fréquent (50-75%), ou maximal (>75%). Les odds ratios (OR) correspondant aux 3 groupes exposés étaient respectivement de 0,90 (IC95%: 0,78-1,02), 0,86 (IC95%: 0,75-0,99) et 0,72 (IC95%: 0,63-0,82). Le tabagisme (qui est un facteur de protection retrouvé dans de nombreuses études) n'était pas pris en compte, mais les OR ont été ajustés sur la présence de broncho-pneumopathie chronique obstructive (*Kenborg L et al. Occup Environ Med 2011;68:273-8*).

Le lien avec la vitamine D et l'ensoleillement est bien documenté pour une autre maladie neurologique dégénérative, la sclérose en plaques. Les preuves d'une association avec le risque de maladie de Parkinson sont plus limitées, mais c'est une piste qui mériterait d'être poursuivie. Dans les futures études, il est recommandable de prendre en compte les professions des personnes qui travaillent en plein air

(et des autres) car il existe des excès de risque de maladie de Parkinson ou de syndrome parkinsonien dans certaines d'entre elles (par exemple, chez les travailleurs agricoles).

• **Plomb et Parkinson.** Une étude cas-témoin a comparé l'exposition cumulée au plomb de 330 personnes atteintes d'une maladie de Parkinson et de 308 témoins, en utilisant la concentration du plomb dans l'os compact (en l'occurrence, le tibia). Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'éthnie, le tabagisme cumulé, le niveau d'éducation et le site de recrutement, l'odds ratio (OR) comparant le quartile le plus élevé de la concentration de plomb dans l'os au quartile le plus faible montrait un risque significativement augmenté de maladie de Parkinson (OR de 1,91 à 3,21, selon la population de témoins utilisée). Il existait, en outre, une corrélation dose-effet (augmentation progressive du risque du 2^e au 4^e quartile). Aucune association n'était observée avec la concentration de plomb dans l'os trabéculaire (rotule) : dans ce milieu, la cinétique d'élimination du plomb est bien plus rapide que dans l'os compact (Weisskopf MG et al. *Environ Health Perspect* 2010;118:1609-13).

• **Plomb et reprotoxicité.** Le plomb, à fortes doses, est tératogène dans différentes espèces d'animaux de laboratoire mais il n'y a pas de preuve épidémiologique de sa tératogénicité chez l'homme. Dans notre espèce, le risque le mieux documenté, en cas d'exposition *in utero*, est celui d'effets neurotoxiques sans seuil (le plomb passe librement la barrière placentaire). Des excès de risque d'avortement ou d'accouchement prématuré et d'hypotrophie fœtale sont observés quand la plombémie de la mère dépasse 200-250 µg/L.

Une récente étude japonaise (Vigeh M et al. *Occup Environ Med* 2011;68:231-4) indique que le risque d'accouchement prématuré augmente avec la plombémie et qu'il semble sans seuil : il était présent dans une cohorte de 348 femmes enceintes, âgées de 16-35 ans, dont la plombémie mesurée au cours du premier trimestre de la grossesse était comprise entre 10 et 205 µg/L (moyenne géométrique 35 µg/L). Dans cette cohorte, une augmentation de 10 µg/L de la plombémie s'accompagnait d'une augmentation de 41% du risque d'accouchement prématuré (OR 1,41; IC95%: 1,08-1,84).

• **Plomb et performance intellectuelle.** De nombreuses études épidémiologiques ont montré une corrélation inverse sans seuil entre la plombémie et les performances intellectuelles, chez le jeune enfant. En revanche, les quelques études publiées qui ont recherché le même type d'effet chez l'adulte sont négatives. Une récente analyse des données concernant les adultes de plus de 60 ans dans les cohortes 1999-2002 et 1999-2008 de la National health and nutrition examination survey (NHANES) ne fait pas exception à la règle (van Wijngaarden E et al. *Neurotoxicol* 2011;32:110-5). Chez les 7277 personnes de la cohorte 1999-2008, on a recherché une corrélation entre la plombémie et le signalement de troubles mnésiques ou de confusion en utilisant un autoquestionnaire. Chez les 2299 individus de la cohorte 1999-2002, l'association entre la plombémie et les performances au Digit symbol substitution test a été étudiée. Aucune association significative n'a été observée. Cela pourrait indiquer une moindre

sensibilité des adultes aux effets neurotoxiques centraux du plomb. Une explication alternative serait que la plombémie n'est pas un indicateur adéquat de l'exposition cumulée au plomb et/ou des effets cumulés des expositions au plomb. En faveur de cette dernière hypothèse, plusieurs études montrent une association entre le plomb osseux et le risque d'accélération du processus de détérioration cognitive lié à l'âge (Wright RO et al. *Epidemiology* 2003;14:713-8; Weisskopf MG et al. *Am J Epidemiol* 2004;160:1184-93, Weisskopf MG et al. *Epidemiology* 2007;18:59-66; Weuve J et al. *Environ Health Perspect* 2009;117:574-80; van Wijngaarden E et al. *Neurotoxicol* 2009;30:572-80).

• **Indium et pneumopathie.** Les pneumopathies à l'indium sont une découverte récente, probablement parce que l'utilisation industrielle de l'indium est en rapide expansion depuis la fin des années 1990 (en particulier, pour la fabrication d'écrans plats). Le premier cas de pneumopathie à l'indium a été rapporté en 2001 (Homma T et al. *J Occup Health* 2003;45:137-9). Une récente revue (Omae K et al. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84:471-7) dénombre un total de 3 cas de protéinose alvéolaire et 7 cas de pneumopathie interstitielle, observés chez des travailleurs exposés à des dérivés inorganiques, faiblement hydrosolubles, de l'indium (généralement de l'oxyde double d'indium et d'étain).

Quatre études transversales ont montré des prévalences élevées de pneumopathie interstitielle et d'emphysème associées à l'exposition à l'oxyde d'indium et à l'élévation de la concentration sérique d'indium. Plusieurs publications indiquent une corrélation entre les concentrations sériques d'indium et de KL-6 (une glycoprotéine de haut poids moléculaire produite par les pneumocytes de type II qui est un indicateur sensible du risque de pneumopathie interstitielle). La Japan Society of Occupational Health propose une surveillance clinique et biologique au moins annuelle des salariés exposés à l'indium associant un examen clinique et la mesure des concentrations sériques d'indium (indicateur d'exposition) et de KL-6 (indicateur d'effet précoce). L'imagerie et les épreuves fonctionnelles respiratoires sont à réserver à l'exploration des anomalies cliniques ou biologiques, mais il est recommandé de disposer des résultats d'examens de référence effectués avant l'exposition ou à son début. La valeur limite proposée pour la concentration sérique d'indium est de 3 µg/L.

• **Lévamisole et cocaïne.** Plusieurs cas de purpura rétifforme et de pseudovasculite ont récemment été rapportés chez des consommateurs de cocaïne. Il semble que le responsable ne soit pas la cocaïne mais le lévamisole qui est l'un des principaux produits de coupage de la cocaïne actuellement (Walsh NMG et al. *J Cutan Pathol* 2010;37:1212-9).

• **Pyréthriinoïdes et fertilité.** Expérimentalement, plusieurs pyréthriinoïdes ont des effets perturbateurs endocriniens. Une étude chinoise (Ji G et al. *Reprod Toxicol* 2011;31:171-6) a recherché des associations entre l'excrétion urinaire de l'un de leurs principaux métabolites, l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) et la qualité du sperme, dans une cohorte de 240 hommes consultant pour un problème d'infertilité conjugale. Après ajustement sur l'âge, le tabagisme,

l'indice de masse corporelle et la durée de l'abstinence avant le prélèvement de sperme, il existait une corrélation inverse ($p < 0,001$) entre la concentration urinaire de 3-PBA et la concentration de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Il faut interpréter ces résultats avec prudence : ils ne permettent pas de conclure à une association causale, car on ne peut exclure un facteur de confusion, lié au mode de vie et expliquant à la fois une plus forte exposition aux pyréthrinoïdes et une détérioration de la qualité du sperme. Par ailleurs, le 3-PBA est un métabolite commun à plusieurs pyréthrinoïdes qui n'ont pas nécessairement tous les mêmes effets. Quoi qu'il en soit, il est souhaitable de poursuivre les études, expérimentales et chez l'homme, des effets des pyréthrinoïdes sur la qualité du sperme et la fertilité.

• **Pesticides et déficit cognitifs.** Quelques études récentes ont montré un excès de risque de déficit cognitif chez les travailleurs agricoles et plusieurs publications rapportent un ralentissement psychomoteur associé à l'exposition professionnelle à des pesticides. Une étude de cohorte française (Baldi I et al. *Occup Environ Med* 2011;68:108-15) a comparé les performances à 9 tests psychométriques de 329 agriculteurs directement exposés à des pesticides, 164 indirectement exposés et 121 non exposés, une première fois en 1997-98 et 4 à 5 ans plus tard (entre 2001 et 2003).

Elle montre que les performances des personnes exposées sont moins bonnes que celles des témoins, dans tous les tests et que chez les individus directement exposés, l'élévation de l'odds ratio (compris entre 1,8 et 5,8) est généralement statistiquement significative. La diminution des performances à la deuxième série de tests est également plus marquée chez les agriculteurs exposés à des pesticides. C'est la première étude prospective qui montre une altération des performances cognitives associée à l'exposition professionnelle à des pesticides.

• **Saturnisme infantile.** L'analyse des résultats du dépistage du saturnisme infantile en France en 2005-2007 vient de faire l'objet d'une publication (Lecoffre C et al. *BEH* 2010;38-39:397-400). Environ 9000 enfants de 2005 et 7500 en 2006 et 2007 ont bénéficié d'un premier dosage de leur plombémie. La répartition géographique du dépistage reste très hétérogène (64% en Ile-de-France et 10,2% en Nord Pas de Calais). La moyenne géométrique de la plombémie au primodépistage diminue progressivement depuis 1995 (59 µg/L) ; elle n'était plus que de 23 µg/L en 2007. La proportion de cas de saturnisme (plombémie > 100 µg/L) au primodépistage est passée de 24,3% en 1995 à 3,7% en 2007. Les cas incidents de saturnisme (primodépistage et suivi d'enfants à risque confondus) diminuent aussi progressivement : 934 en 1995, 598 en 2004, 333 en 2007. La prévalence également : 24,2% en 1997, 7,1% en 2005, 5,7% en 2007. Le suivi des enfants est toujours un point faible : 25% des enfants dépistés en 2005 n'avaient toujours pas eu de plombémie de suivi en 2007 et les délais prévus pour les contrôler étaient dépassés pour 27% des enfants dont la plombémie était comprise entre 100 et 249 µg/L et 16% de ceux dont la plombémie était au moins égale à 250 µg/L.

• **Allergie au nickel.** La prévalence de la sensibilisation au nickel est très élevée dans l'Union européenne, en particulier chez les femmes dont 20-30% (selon les pays) sont allergiques à cet élément. La sensibilisation des femmes au nickel a principalement pour origine le port de bijoux fantaisie, en particulier de boucles d'oreilles, surtout celles qui comportent une tige traversant le lobe. En conséquence, deux directives européennes en 1994 et 2004 ont respectivement limité à 0,5 µg et 0,2 µg/cm²/semaine, la libération de nickel par les bijoux ou accessoires en contact direct prolongé avec la peau et par les tiges intracorporelles bijoux de piercings.

C'est une mesure qui a été efficace, car des études objectivent la diminution de la prévalence de la sensibilisation au nickel : par exemple, dans une étude danoise, elle est passée de 29,8% en 1992-97 à 19,6% en 2004-2007, chez les personnes de sexe féminin âgées de 2 à 30 ans et examinées dans un service de dermatologie hospitalier (Caroe C et al. *Contact Dermatitis* 2011;64:126-31). C'est mieux, mais cela reste très élevé et d'assez nombreuses études indiquent que la réglementation européenne n'est que très médiocrement respectée. Des études récentes montrent des résultats positifs au test au diméthylglyoxime (révélant la présence de nickel ionisé) dans 10%, 22%, 18,4% et 15,1% des bijoux fantaisie, dans des études conduites respectivement en Suède, à Copenhague, à Varsovie et à Londres (Thyssen JP et al. *Contact Dermatitis* 2011;64:121-5).

• **Benzène et spina bifida.** Une étude écologique texane (Lupo PJ et al. *Environ Health Perspect* 2011;119:397-402) a montré un excès de risque de spina bifida associé à l'exposition environnementale au benzène pendant la grossesse (OR 2,30; IC95%: 1,22-4,33). Il n'a pas été observé d'association entre l'exposition au benzène et le risque d'anencéphalie ou entre les expositions au toluène, à l'éthylbenzène ou aux xylènes et les risques de malformations par défaut de fermeture du tube neural, quelles qu'elles soient.

Les cas (n=1108) étaient ceux du registre texan des malformations pour les années 1999-2004. Les témoins étaient 4132 enfants texans sans malformation, appariés aux cas sur l'année de naissance.

Les évaluations des expositions étaient celles fournies par le système texan de surveillance de la qualité de l'air extérieur pour les secteurs habités par les mères, exprimées en moyennes annuelles pour chaque secteur. Les modalités de l'évaluation des expositions (environnementale plutôt qu'individuelle) invite à interpréter avec prudence l'association observée, du fait de l'interférence possible de nombreux facteurs de confusion (co-exposition, facteurs économiques et/ou sociaux, etc).

• **Tabac et grossesse.** La méta-analyse de 15 études épidémiologiques sur les effets sur la grossesse du tabagisme passif a montré : 1) l'absence d'effet statistiquement significatif sur le risque d'avortement spontané (OR 1,17; IC95%: 0,88-1,54 ; 6 études), 2) des excès de risque significatifs de mort *in utero* (OR 1,23; IC95%: 1,09-1,38) ; 4 études) et de malformations (OR 1,13; IC95%: 1,01-1,26 ; 7 études) tous types confondus (en revanche, on n'a pas observé d'augmentation significative d'un type particulier de malformation). Deux études seulement ont étudié l'influence du tabagisme passif sur les

risques de mortalité périnatale et néonatale ; elles sont négatives (Leonardi-Bee J et al. *Pediatrics* 2011;127:734-41).

• **Tabagisme passif.** Un article publié en janvier 2011 dans *Lancet* évalue les effets sur la santé du tabagisme passif pour le monde entier : 10% des enfants, 33% des hommes non fumeurs et 35% des femmes qui ne fument pas y étaient exposés en 2004. Cette exposition a été estimée responsable de 379 000 décès dus à une maladie coronarienne, 165 000 décès par infections pulmonaires, 36 900 du fait d'une maladie asthmatique, 21 400 en raison d'un cancer bronchopulmonaire.

Au total, 603 000 décès soit 1% de la mortalité mondiale en 2004 ; 47% de ces décès ont touché des femmes ; 26%, des hommes et 28%, des enfants. Le nombre de DALYs (Disease-adjusted life year ; nombre d'années en bonne santé) perdus, du fait du tabagisme passif, en 2004 s'élève à 10,9 millions (Oberg M et al. *Lancet* 2011;377:139-46).

• **Trichloropropane et hépatite.** Le trichloropropane est un hydrocarbure chloré dont la toxicité est mal connue. Plusieurs publications chinoises récentes ont rapporté des effets hépatotoxiques chez des travailleurs exposés. La dernière décrit un cas d'hépatite cytolitique sévère après ingestion de 10-15 mL (Han H. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107:988-90).

• **Pronostic de l'intoxication par vérapamil.** Le service de réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Lariboisière, à Paris et de l'hôpital Calmette, à Strasbourg, ont analysé une série de 65 cas d'intoxication aiguë par le vérapamil pour identifier des facteurs pronostiques d'une évolution mortelle. Le seul facteur pronostique indépendant du décès, dans cette série, était la concentration sérique de vérapamil avec un seuil de 5 µmol/L correspondant à un odds ratio de 2,76 (IC95%: 1,22-6,23) d'intoxication mortelle (Mégarbane B et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:385-9).

La limite de cette belle étude est dans l'applicabilité de ses résultats : les sites, même spécialisés où la mesure en urgence du vérapamil sérique est disponible, doivent être bien rares.

Robert GARNIER

AGENDA

• **SFET, 19^e rencontre de la Société française pour l'étude en toxicologie, 28-29 novembre 2011, Institut Pasteur, Paris**

Thème : toxines et transfert d'ions
Contact : <http://sfet.asso.fr/>

• **SOT, 51st annual meeting of the US Society of Toxicology, 11-15 mars 2012, Institut Pasteur, San Francisco**

Contact : http://www.toxicology.org/ai/asot/SOTAM_future.asp/

• **INRS, conférence sur la recherche en santé au travail : risques pour la santé liés aux multiexpositions, 2-4 avril 2012, Nancy**

Thèmes : exposition au bruit et aux ototoxiques, interactions chimiques multiples, activités physiques et exposition professionnelle

Contact : <http://www.inrs-mixed-expo2012.fr/>



• **Urgences 2012, 6^e congrès de la SFMU, 30 mai—1^{er} juin 2012, Paris**

• **EAPCCT, 32^e congrès, 29 mai—1^{er} juin 2012, Londres**
Thèmes : exposition biomarkers for the assessment of toxic risks; pulmonary toxicants; drugs and doping agents; medico-legal issues for toxicologists; mechanisms of toxicity; relevance to features and management of poisoning; CBRN disasters; poison centre developments for the future; envenomation
Contact : <http://www.eapcct.org/>

• **EUROTOX, 17-20 juin 2012, Stockholm**
Contact : <http://www.eurotox2012.org/>

• **SFTA, 19-21 septembre 2012, Chambéry**
Contact : http://sfta.org/presentation/main/main_accueil.php

• **STC, 50^e congrès, 29-30 novembre 2012 (dates à confirmer), Paris**
Contact : <http://www.toxicologie-clinique.org/>

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAI

CARNET ROSE

Une nouvelle revue est née, pouvant permettre de publier vos cas d'intoxication aiguë (et de vous abonner):
<http://www.springer.com/medicine/critical+care+and+emergency+medicine/journal/13341>

