

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

n°38 - JANVIER 2012

Société de Toxicologie Clinique

Président

Dr F. FLESCH (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

D. BOELS, A. CAUBET,
N. FOUILHÉ SAM-LAÏ,
R. GARNIER, L. DE HARO,
P. HARRY.

Sommaire

La banque des sérums

antivenimeux 1

Méfais du tabac

à travers les âges..... 4

Notes de lecture 5

Agenda..... 10

Pré-programme

congrès STC 2012..... 11

Bloc Notes

La sortie du prochain
numéro d'Infotox (n°39)
est prévue pour
avril 2012.

LA BANQUE DES SÉRUMS ANTIVENIMEUX (BSA)

Des serpents venimeux d'origine exotique sont présents en France depuis de nombreuses années, traditionnellement dans des centres de recherche publics ou privés, dans des muséums et dans des centres d'expositions fixes ou mobiles. Un certificat de capacité délivré par la direction des services vétérinaires sous l'égide d'une commission consultative du ministère de l'environnement est nécessaire pour détenir ces animaux. Les risques de morsure ou d'envenimation concernent le personnel exposé et, éventuellement, le public. La multiplication d'élevages non capacitaires d'espèces importées frauduleusement a accru ces dernières années la fréquence des envenimations par ces « nouveaux animaux de compagnie ».

Face aux risques d'envenimation, une Banque des sérums antivenimeux (BSA) s'est constituée à l'initiative des centres d'élevage capacitaires et du centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) d'Angers. Plusieurs cas d'envenimation décrits dans la littérature ont montré une insuffisance du circuit de soins concernant la prise en charge des patients. Les points critiques limitant une prise en charge efficace de ces envenimations sont une méconnaissance de ce type de pathologie, un risque lié à l'administration de sérums mal évalués, sans garantie de sécurité.

L'objectif de la BSA est l'élaboration d'un dispositif efficace de prise en charge des cas de morsure de serpents venimeux exotiques et la gestion par une pharmacie hospitalière d'un stock de sérums antivenimeux actifs contre ces espèces (approvisionnement et dispensation) afin de

traiter toute envenimation dans les meilleurs délais. En France, un arrêté de 2004¹ oblige à une gestion hospitalière des sérums antivenimeux, qui sont des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative réservés à l'usage hospitalier.

La BSA doit permettre à terme de supprimer les stocks de sérums sans ATU, ou périmés, des différents élevages et de valider, avec l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM, ex Afssaps) et les experts nationaux, les sérums autorisables et les nouveaux sérums mis sur le marché. Elle permet également de répartir les sérums en France sur plusieurs CHU (actuellement Angers et Marseille), avec un fonctionnement en réseau, afin de réduire les délais d'acheminement sur le territoire et les coûts de réapprovisionnement dus principalement à une date de péremption rapidement atteinte.

Les autres objectifs de la BSA sont de recenser les espèces venimeuses en France, d'optimiser la prise en charge des envenimations par les serpents venimeux survenant sur le territoire national chez les professionnels ou le public et, finalement, de permettre aux CAPTV de recenser au niveau national les envenimations à des fins de toxicovigilance et de veille sanitaire.

La BSA s'est ainsi constituée progressivement entre les centres d'élevage capacitaires et le CAPTV d'Angers pour organiser un réseau de mise en commun des sérums antivenimeux afin que ceux-ci soient gérés par une pharmacie hospitalière en partenariat avec l'ANSM, avec des médecins experts et en accord avec le représentant du ministère de l'environnement et la législation.

¹ Arrêté du 25 mars 2004, JO du 01/04/2004 : 6401-6408. NOR DEVN0430016A.

Prochain congrès de la Société de Toxicologie Clinique
Le 50^e congrès aura lieu à Paris, les 29 & 30 novembre 2012
(voir pré-programme en page 11)

Dix-sept muséums, vivariums et éleveurs capacitaires ainsi que deux laboratoires de recherche (un public, un privé) cotisent à la BSA. Ces 17 centres sont localisés dans les régions de l'ouest, du centre de la France, la région parisienne et la région PACA. Leurs cotisations et une subvention obtenue par le CAPTV d'Angers ont permis le financement de la BSA et l'acquisition des premiers sérums.

Une procédure écrite, liant le CAPTV d'Angers et la pharmacie du CHU d'Angers, définit les conditions d'achat des sérums sous ATU, en concertation avec les élevages capacitaires. Cette procédure définit également leurs dispensations et cessions aux établissements demandeurs. Si les sérums sont acheminés, l'hôpital qui les reçoit prend en charge les frais de transport et leur remboursement.

L'acquisition des sérums cherche à obéir aux **critères d'efficacité et d'innocuité** et aux bonnes pratiques de fabrication (cités dans l'encart, colonne de droite). Un critère annexe est un délai avant péremption suffisamment long tenant compte de la fréquence d'utilisation de chaque sérum (la plupart des sérums sont périmés au bout de 2 ans).

Tout contact avec le CAPTV d'Angers ou de Marseille au sujet d'une envenimation par serpent exotique permet d'en préciser la gravité et d'indiquer éventuellement l'immunothérapie, en partenariat avec les médecins qui assurent la prise en charge de la victime et, le cas échéant, avec d'autres experts nationaux.

Encart 1. Critères d'efficacité et d'innocuité des sérums

- pouvoir neutralisant des immunoglobulines suffisamment important (plus de 200 DL₅₀ souris par dose)
- présentation sous forme F(ab')₂ plutôt que Fab ou IgG
- sérums plutôt polyvalents que monovalents
- existence de travaux démontrant un effet thérapeutique et une tolérance correcte
- obtention de données pharmacologiques suffisantes des fabricants étrangers pour obtenir une ATU, en terme de risque d'affections transmissibles, notamment virales, respectant les critères de bonnes pratiques de production, telles par exemple que pH acide, digestion par la pepsine, précipitation par l'acide caprylique ou chromatographie par échange d'ions.

Le délai raisonnable, retenu pour l'acheminement des sérums, est inférieur à six heures après la morsure. Les conditions de transport sont choisies pour respecter ce délai.

Les sérums antivenimeux

Actuellement, la BSA dispose des sérums antivenimeux répondant aux critères de qualité et de sécurité virale de la direction d'évaluation de l'ANSM. Ces sérums permettent de traiter plus d'une trentaine d'envenimations sur les 160 espèces recensées.

Ils sont répartis sur les pharmacies hospitalières d'Angers et Marseille sous l'autorité de leur CAPTV respectif.

Sérums antivenimeux	Statut	Caractéristiques immunologiques	Spectre d'action	Stock
Viperfav®	AMM	Fragments F(ab') ₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes à haut pouvoir neutralisant (500 à 1000 DL ₅₀ chez la souris par ampoule)	Venin de <i>Vipera aspis</i> ≥ 1000 DL ₅₀ chez la souris Venin de <i>Vipera berus</i> ≥ 500 DL ₅₀ chez la souris Venin de <i>Vipera ammodytes</i> ≥ 1000 DL ₅₀ chez la souris Spectre élargi par paraspécificité : genres apparentés du Proche-Orient	Oui
Antivipmyn Tri®	ATU	Fragments F(ab') ₂ d'immunoglobuline antivenimeuse à haut pouvoir neutralisant (200 à 780 DL ₅₀ chez la souris par ampoule)	Venin de <i>Crotalus durissus terrificus</i> Venin de <i>Bothrops asper</i> , <i>Bothrops atrox</i> , <i>Bothrops neuwiedii</i> , <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops venezuelensis</i> , <i>Bothrops pictus</i> et <i>Bothrops brazili</i> Venin de <i>Lachesis muta stenophrys</i> et <i>Lachesis muta muta</i> Venin de <i>Sistrurus sp.</i> Venin d' <i>Agkistrodon sp.</i> Spectre élargi par paraspécificité : <i>Crotalus polystictus</i>	Oui
Fav-Afrique®	ATU	Fragments F(ab') ₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse à haut pouvoir neutralisant (≥ 250 DL ₅₀ chez la souris par ampoule)	Venin de <i>Bitis gabonica</i> , <i>Bitis arietans</i> , <i>Echis leucogaster</i> , <i>Echis ocellatus</i> , <i>Naja haje</i> , <i>Naja melanoleuca</i> , <i>Naja nigricollis</i> , <i>Dendroaspis polylepis</i> , <i>Dendroaspis viridis</i> et <i>Dendroaspis jamesoni</i> Spectre élargi par paraspécificité : <i>Naja annulifera</i> , <i>Naja nivea</i> , <i>Naja katiensis</i> , <i>Echis pyramidum</i> , <i>Bitis rhinoceros</i> , <i>Dendroaspis angusticeps</i>	Oui
Antivipmyn-Africa®	ATU		Spectre équivalent à Fav-Afrique®	Non
Bothrofav®	ATU		Venin de <i>Bothrops lanceolatus</i> , <i>Bothrops caribbaeus</i>	En attente du nouveau sérum
Favirept®	En cours d'ATU		Venin de <i>Bitis arietans</i> , <i>Cerastes cerastes</i> , <i>Daboia deserti</i> , <i>Echis leucogaster</i> , <i>Naja haje</i> , <i>Naja nigricollis</i>	En attente d'ATU
Thai-red-cross antivenin	Refus d'information du fabricant auprès de l'ANSM pour la constitution du dossier d'ATU	Fragments F(ab') ₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse à haut pouvoir neutralisant	Venin de <i>Trimeresurus albolabris</i> , <i>Naja naja kaouthia</i> , <i>Bungarus fasciatus</i> , <i>Calloselasma rhodostoma</i> , <i>Daboia russelii</i>	Non
Coralmyn®	En cours d'ATU		Venin de <i>Micrurus nigrocinctus</i> , <i>Micrurus tener</i>	Non

Le sérum Bothrofav[®] spécifique des envenimations par *Bothrops lanceolatus* de la Martinique et *Bothrops caribbaeus* de Sainte Lucie possède une ATU (Thomas L, Tyburn B, Ketterle J, Biao T, Mehdaoui H, Moravie V et al. *Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by Bothrops lanceolatus in Martinique. Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:542-5). L'élaboration d'un nouvel antivenin spécifique est actuellement en cours de production et la BSA se dotera de ce sérum dès qu'il sera disponible.

Le sérum Antivipmyn Africa[®] a obtenu une ATU. Ce sérum lyophilisé qui présente un intérêt pour les pays d'Afrique possède le même spectre d'activité que Fav-Afrique[®]. La BSA a donc décidé de ne pas s'en doter. D'autres sérums sont en cours d'évaluation par l'ANSM et les experts. D'autres, actifs sur des espèces africaines sub-sahariennes (Favirept[®]), sont en cours d'obtention d'ATU et vont permettre de couvrir d'autres espèces dangereuses telles que *Cerastes cerastes*. Actuellement, aucun sérum antivenimeux actif sur les espèces asiatiques n'offre d'informations suffisantes quant à leur qualité et leur innocuité pour délivrer une ATU. Aucune demande d'importation de sérums antivenimeux australiens n'a été faite à ce jour étant donné qu'aucune espèce n'est recensée sur le territoire parmi les éleveurs capacitaires.

Les difficultés d'obtention de sérums de qualité sont de plus en plus importantes, en partie du fait des critères de qualité et de sécurité virale de plus en plus exigeants, demandés par l'ANSM. Il apparaît d'emblée impossible de disposer de tous les antivenins actifs contre les espèces hébergées en France : de nombreux sérums étrangers n'offrent aucune garantie, certains étant même des contrefaçons (*Rabies and envenomings: a neglected public health issue. Report of consulting meeting, WHO, Geneva, 10 January 2007*). Les craintes sur la qualité des antivenins sont cependant atténuées par le fait qu'aucun cas, avéré ou suspecté, de transmission virale ou de prion par ces sérums n'a été documenté (*Theakston RDG, Warrell DA & Griffith E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. Toxicon* 2003;41:541-57). La pénurie de sérums de qualité et peu coûteux, au niveau mondial, est pointée par l'OMS (*Gutiérrez JM, Higashi HG, Web FH & Burnouf T. Strengthening antivenom production in Central and South American public laboratories: report of a workshop. Toxicon* 2007;49:30-5). Cependant, la réactivité croisée des anticorps et les communautés antigéniques des venins de différentes espèces permettent d'espérer une utilisation étendue de ces sérums en cas d'envenimation par des espèces non utilisées dans l'élaboration des antivenins (Boels D, de Haro L, Quistinic P, Lourdaï O, Clerc M & Harry P. *La BSA (Banque de sérums Antivenimeux)*. In : Mion G, Larréché S & Goyffon M. *Aspects cliniques et*

thérapeutiques des envenimations graves. Ed. Urgences Pratiques Publication, Ganges 2010:174-7).

Il paraît malgré tout raisonnable que les espèces exotiques très dangereuses, sans possibilité de traitement par immunothérapie, ne soient pas autorisées à l'importation en raison de la gravité des accidents qu'elles peuvent occasionner.

Le fonctionnement de la BSA a pu être testé à plusieurs reprises et l'efficacité de la structure a été montrée.

Pour exemple, en 2008, un homme a été mordu vers 15 h à 550 Km de la BSA par un crotale (*Crotalus polystictus*) et présentait un grade II. Il a pu être traité par le sérum antivenimeux AntivipmynTri[®] (30 mL) vers 21 h, soit environ 6 heures après la morsure. Les signes généraux d'hypertension artérielle et de tachycardie ont totalement régressé en quelques heures suite à l'injection du sérum antivenimeux ; cette envenimation a évolué favorablement en 24 heures.

Nous avons également colligé une envenimation de grade Iib par *Daboia palestinae*, avec des signes généraux (*vomissements, douleurs abdominales*) dont l'évolution a été simple et sans séquelle après l'administration d'une dose de 4 mL de Viperfav[®] et une hospitalisation limitée à 24 heures.

Une envenimation plus récente par *Naja annulifera* de grade Iia a nécessité l'envoi de 4 ampoules de Fav-Afrique[®] à 400 km du lieu de stockage. L'administration de 2 ampoules 6 heures après l'accident a permis une régression rapide de l'œdème qui avait atteint plus du tiers du membre mordu. Le patient est sorti 24 heures après son admission sans séquelle.

Ainsi, la BSA est une association créée pour gérer le stock des sérums antivenimeux et pour optimiser la prise en charge des envenimations par les espèces exotiques. Elle permet également de valider, avec l'ANSM et les experts nationaux, les sérums autorisables et les nouveaux sérums mis sur le marché, de répartir les sérums en France sur deux ou trois CHU avec un fonctionnement en réseau, de réduire les coûts de réapprovisionnement dus à leur rapide péremption et de réduire les délais d'acheminement sur le territoire.

Toute envenimation par un serpent exotique doit motiver le médecin en charge du patient à contacter le CAPTV de sa région. Ce dernier en partenariat avec un interlocuteur de la BSA offre une aide précieuse à la prise en charge et assure le suivi du patient dans le cadre de la collecte des données en Toxicovigilance.

BOELS D. (ANGERS), DE HARO L. (MARSEILLE)
HARRY P. (Angers)

Pour discuter d'une indication de sérum lors d'une morsure par un serpent exotique, contacter précocement :		
Centre antipoison d'Angers (Dr Patrick Harry et Dr David Boels)	tél. : 02 41 48 21 21	centre-antipoison@chu-angers.fr
Centre antipoison de Marseille antenne de la BSA (Dr Luc de Haro)	tél. : 04 91 75 25 25	luc.deharo@ap-hm.fr
Président de la BSA : Monsieur Pierre Quistinic, banque.antivenin@wanadoo.fr		

TOUCHE PAR TOUCHE, LES MÉFAITS DU TABAC

Extraits de diverses revues médicales savantes
du XIX^e siècle

Sur les maladies résultant de l'abus du tabac et sur l'action physiologique de cette substance (1847)

On ne s'est pas encore occupé de déterminer avec exactitude la part que peut prendre, dans la production des maladies, l'usage immodéré du tabac tant fumé que prisé. M. Laylock est parvenu, à l'aide d'observations continuées pendant les deux ou trois dernières années, à reconnaître les changements considérables que cet abus apporte dans l'économie et les formes variées et obscures des maladies qu'engendre particulièrement l'habitude de fumer avec excès.../...

Conclusion : les désordres gastriques, les toux, les affections inflammatoires du larynx et du pharynx, l'hémoptysie, les maladies du cœur, l'affaissement nerveux, sont les principales maladies dans la production desquelles l'habitude du tabac joue un rôle important. La coloration particulière des dents, la teinte bleue des perles des lèvres, un léger tremblement des mains, et dans la contenance, une expression de passive quiétude, sont les marques les plus ordinaires de l'habitude elle-même. Lors donc que ces indices se présentent dans le cours d'une maladie obstinée et anormale des systèmes respiratoire, circulatoire, alimentaire ou nerveux, ils autorisent une recherche spéciale des habitudes du malade concernant l'usage du tabac. En tout cas, la quantité de ce narcotique prisé ou fumé quotidiennement ou par semaine doit être déterminée d'une manière précise.

On peut douter qu'il soit opportun d'interdire l'usage de cette drogue. Il semble, en effet, que l'homme soit poussé par un instinct irrésistible et insatiable vers les agents modificateurs du système nerveux. Or comme le fait observer M. Laylock, la meilleure marche à suivre en pareil cas, c'est de se borner à dénoncer l'abus, alors que l'on aurait le désir de parvenir à la destruction de l'usage lui-même.¹

Effets physiologiques du tabac (1867)

Une des grandes autorités médicales de l'Angleterre, sir BC Brodie, pressé de signer une pétition à la Chambre des Communes contre le tabac, déclina la compétence de ce corps politique, mais en même temps, il consigna dans un journal (*The Times*, Aug. 28, 1860) ses opinions personnelles sur cette grave question.

On sait disait-il, que deux ou trois gouttes de l'huile empyreumatique que distille le tabac en brûlant peut tuer un chat en quelques minutes ; une certaine quantité de cette huile doit toujours circuler dans le sang d'un fumeur habituel, et il n'est pas permis de croire que ce soit impunément pour la santé. Son expérience lui a appris que cette habitude, quand elle est portée à un certain degré, exerce une action incontestable sur le système nerveux, rend le travail intellectuel laborieux et difficile, à moins que l'emploi d'un excitant habituel ne vienne le réveiller pour un certain temps. D'autres fois, il y a irritabilité du système nerveux qui n'est pas sans quelque rapport avec le délirium tremens des ivrognes .../... Un chirurgien qu'il ne nomme pas est porté à croire que la cécité amaurotique ne reconnaît souvent pas d'autre point de départ. Rappelons à ce sujet que M. Sichel partage cette opinion et qu'il a rapporté d'intéressantes observations qui semblent le confirmer.

Mais, continue M. Brodie, les effets du tabac ne se bornent

pas au système nerveux. Cette substance exerce une action très remarquable sur les fonctions digestives, qu'elle rend laborieuses en même temps qu'elle émousse l'appétit.

Autrefois, cette fâcheuse habitude était confinée dans les dernières classes, mais depuis la guerre d'Espagne, depuis que le cigare a été substitué à la pipe, elle s'est propagée avec une incroyable rapidité dans les rangs les plus élevés de la société, non seulement parmi les adultes, mais même parmi les enfants.

Et si l'on porte ses regards vers l'avenir, quelles seront les conséquences de ce goût dépravé sur les générations futures ? N'est-il pas à craindre que les fautes des parents ne retombent sur leurs enfants ? Ce qui se passe chez les Turcs, ces éternels fumeurs, tombés aujourd'hui dans l'abrutissement, ne peut-il servir de réponse à cette question ? C'est qu'en effet, le fumeur invétéré perd ses facultés intellectuelles et arrive à un véritable état de stupidité ; et à ce point de vue, l'abus des alcooliques, cette autre plaie de notre époque vient se placer à côté de celle que combat l'éminent chirurgien.²

Contribution à l'étude du tabagisme professionnel chez la femme, au point de vue des capacités reproductives (1906)

La plupart des auteurs admettent que, chez les femmes occupées aux manipulations dans les manufactures de tabac, il existe des troubles portant sur l'appareil génital ; mais à part M. Jacquemart, qui sur 100 cigarières enceintes dit avoir rencontré 45 avortements, les autres auteurs sont peu explicites sur ces faits et se contentent d'une simple mention. L'auteur a observé 84 femmes enceintes exerçant un emploi dans la manufacture de tabac de Florence ; sur ce chiffre, il y eut 15 fois avortement, 4 fois menace d'avortement, 16 fois un accouchement prématuré, enfin 49 fois accouchement à terme. Ce chiffre de 36,90 p. 100 d'interruption de la grossesse dépasse de beaucoup celui de 20 p. 100 de grossesse anormale que Tarnier admet comme moyenne habituelle. Au sujet du mécanisme suivant lequel agit le tabac pour provoquer l'avortement, on peut admettre avec Cuzzi et Resicrelli :

1. Soit que la nicotine intoxique, par voie placentaire, le fœtus, dont la mort provoque les contractions utérines ;
2. Soit encore que la nicotine provoque directement les contractions des fibres lisses de l'utérus.

Dans tous les cas, la nicotine n'influe en aucune façon sur la conception et il est fréquent d'observer des ouvrières des manufactures ayant accouché huit, dix, et même dix-huit fois (Filippi).³

¹ Laylock et Wright. Sur les maladies résultant de l'abus du tabac et sur l'action physiologique de cette substance, *London medical Gazette*, nouvelle série, 1, III, 1846, p. 337-348 ; traduit et annoté par M. Guérard, *Revue des travaux français et étrangers, Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, série 1, tome 38, 1847.

² Beaugrand E. Effets physiologiques du tabac, *Revue des travaux français et étrangers, Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, série 2, tome 27, 1867, p. 217-218.

³ Pieraccini G. Contribution à l'étude du tabagisme professionnel chez la femme, au point de vue des capacités reproductives, *Clinica moderna*, résumé et commenté in *Revue des journaux, Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, série 4, tome 5, 1906, p. 567-568.

CAUBET A. (Rennes)

Et sans insister sur les conséquences bronchiques et cardio-circulatoires de ce fléau, il faudra attendre plus d'un siècle (années 60) les publications de DOLL et HILL pour incriminer avec de bons arguments épidémiologiques la responsabilité du tabac dans le cancer bronchopulmonaire...

LA RÉDACTION

NOTES DE LECTURE

• **Bases de données de surveillance biométriologique.** Depuis une grosse dizaine d'années, l'auteur de ces notules plaide pour la création d'une base de données nationale rassemblant tous les résultats des surveillances biométriologiques des expositions (au moins professionnelles) à des agents chimiques (en commençant par le plomb). Ces résultats, accompagnés d'informations succinctes sur les facteurs de risque individuels et catégoriels (secteurs d'activité, postes de travail, etc.), permettraient de cibler les opérations de prévention secondaire. Qualifier de modeste l'efficacité de ce plaidoyer serait un euphémisme.

Une publication récente des CDC donne des raisons de persister. Les CDC ont créé le programme ABLES (Adult blood lead epidemiology and surveillance) qui consiste à centraliser les résultats des dosages des plombémies chez l'adulte à partir des données des laboratoires d'analyse toxicologique de 40 des états des USA, avec des informations sur l'origine professionnelle ou extraprofessionnelle de l'exposition et le cas échéant, sur le secteur d'activité des intéressés, quand leur plombémie est au moins égale à 250 µg/L. Malgré son extrême modestie (si l'on considère la minceur des informations collectées), ABLES apporte des informations utiles pour cibler des activités de prévention.

En 2008 et 2009, le programme a collecté des informations sur respectivement 9375 et 7674 personnes âgées d'au moins 16 ans et avec une plombémie d'au moins 250 µg/L, des données étaient disponibles sur l'origine de l'exposition, pour respectivement, 8450 et 7112 d'entre eux. L'exposition était professionnelle dans respectivement 6081 (71,9 %) et 4998 (70,1 %), des cas.

Les principaux secteurs d'activité concernés étaient ceux des industries manufacturées (72,1 % en 2008 et 72,3 % en 2009), ceux de la construction (13,2 % et 14,4 %) et des mines (6,6 % et 5,1 %). Les industries ou activités avec le plus grand nombre d'individus dont la plombémie était au moins égale à 250 µg/L étaient la production de batteries d'accumulateurs, les fonderies de seconde fusion et d'affinage des métaux et la peinture en bâtiment. Quand le seuil de plombémie pris en compte était de 400 µg/L, les professions les plus concernées étaient celles de peintres en bâtiment, d'ouvriers de construction de ponts, de tunnels ou d'autoroutes, d'ouvriers de fonderie (Alarcon WA et al. *MMWR* 2011;60:841-5).

• **Solvants et maladie de Parkinson.** Quelques publications des deux dernières décennies ont rapporté des cas ou des séries de cas de maladie de Parkinson ou de syndrome parkinsonien, associés à des expositions professionnelles à des solvants. Une récente étude cas témoin multicentrique, conduite avec 198 paires de jumeaux, a recherché un excès de risque de maladie de Parkinson, associé à l'exposition professionnelle au toluène, aux xylènes, au n-hexane, au tétrachlorure de carbone, au trichloroéthylène et/ou au perchloroéthylène (Goldman SM et al. *Ann Neurol* 2011 doi:10.102/ana-22629). Le diagnostic de maladie de Parkinson chez l'un des deux jumeaux était confirmé par un neurologue, dans tous les cas. Les informations sur les expositions ont été recueillies par des questionnaires standardisés, administrés au

cas et aux témoins, sans que ceux-ci connaissent la finalité de l'étude. Ces questionnaires ont ensuite été analysés par un hygiéniste industriel ou un médecin du travail, en aveugle (sans connaître le statut de cas ou de témoin de la personne concernée).

Après ajustement sur le tabagisme (qui a un effet protecteur), un excès de risque de maladie de Parkinson était associé à l'exposition à chacun des solvants visés par l'étude mais il n'était statistiquement significatif que pour le trichloroéthylène (OR : 6,1 ; IC 95 % : 1,2-33) ; il était à la limite de la significativité pour le perchloroéthylène (OR : 10,5 ; IC 95 % : 0,97-113).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence : malgré les précautions prises, le design de l'étude expose à divers biais et facteurs de confusion : les principaux sont un biais de mémorisation (les cas, mémorisent mieux les expositions à des facteurs professionnels ou environnementaux possiblement associés à leur maladie) et les co-expositions à d'autres nuisances professionnelles ou environnementales, chimiques ou non.

• **Amines aromatiques et coiffeurs.** Une étude allemande a évalué la contamination des coiffeurs par les amines aromatiques des colorants capillaires (Gube G et al. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84:287-92). Les principales amines des colorants capillaires sont la paraphénylènediamine (PPD) et la 2,5-toluylènediamine (2,5-TD). L'une et l'autre sont bien absorbées par voie percutanée et elles sont éliminées dans les urines, principalement sous forme de dérivés mono- et diacétylés. La PPD et la 2,5-TD ont été dosées dans les urines de 52 coiffeurs (12 hommes) appartenant à 16 salons de coiffure. Les urines étaient prélevées à 5 reprises au cours de la semaine : avant la prise de poste, le premier jour, avant la prise de poste et en fin de poste à J3 et le dernier jour de la semaine. Un groupe de 19 personnes non exposées a servi de témoin. Les prélèvements d'urines étaient traités par l'acide chlorhydrique et chauffés à 80°C pendant 1 heure pour hydrolyser les dérivés acétylés et le dosage était fait après dérivation par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. La limite de quantification était de 0,2 µg/L.

Les concentrations d'aminés aromatiques mesurées dans les urines des coiffeurs sont faibles mais celles de 2,5-TD sont significativement plus élevées chez les coiffeurs que chez les témoins (médiane comprise entre moins de 0,2 µg/g et 1,7 µg/g créatinine et maximum de 155,8 µg/g créatinine chez les exposés ; médiane < 0,2 µg/g créatinine et maximum de 3,33 µg/g créatinine chez les témoins). La PPD n'a été détectée que chez un petit nombre de coiffeurs (et chez aucun témoin). Il n'a pas été observé de différence significative des concentrations de l'une ou l'autre amine en début et fin de poste ou en début et fin de semaine ou encore lorsque les coiffeurs utilisant des gants étaient comparés à ceux qui n'en portaient pas.

C'est surprenant et probablement expliqué par la grande hétérogénéité des expositions, par un remplissage fautif des autoquestionnaires que devaient remplir les coiffeurs sur leur activité et l'utilisation de protections inefficaces (gants percés par exemple). Globalement, cette étude confirme la contamination

systémique possible des coiffeurs par les colorants capillaires et la faible intensité de celle-ci : après application d'un colorant capillaire, l'excrétion urinaire d'amines aromatiques par la personne dont les cheveux ont été colorés est environ 200 fois plus importante que celle mesurée ici.

• **Chlorure de méthylène et cancer.** Le chlorure de méthylène a induit des cancers de diverses localisations dans plusieurs espèces de petits rongeurs, mais ces effets ne sont probablement pas extrapolables à l'homme, du fait de différences inter espèces importantes du métabolisme de ce solvant. De fait, plusieurs études de cohorte n'ont pas montré d'excès de risque de cancer associé à l'exposition professionnelle au chlorure de méthylène. C'est ce que confirme la dernière mise à jour de l'une d'entre elles (Tomenson JA. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84:889-97) qui analyse 559 décès survenus dans une cohorte de 1785 salariés de sexe masculin exposés entre 1946 et 1988 pendant une durée moyenne de 9 ans, à une concentration moyenne de 19 ppm et suivis jusqu'en 2006.

• **Flufénoxuron et acidose métabolique ?** Une équipe coréenne a récemment rapporté un cas mortel d'intoxication par un insecticide contenant du flufénoxuron (5,3 %) en solution dans un mélange de cyclohexanone (56,7 %) et de N-pyrrolidone (20 %) avec des tensioactifs non-ioniques (18 %).

Une heure après la prise de 100 mL de la préparation, le malade était déjà dans un coma profond (score de Glasgow 5/15) avec une acidose métabolique intense (pH : 7,11, HCO₃⁻ : 11 mmol/L, PaCO₂ : 36 mm Hg, lactates : 9,12 mmol/L). L'évolution a été marquée par l'apparition de troubles hémodynamiques et d'une distension abdominale. Le scanner abdominal a alors révélé une ascite et un épaississement diffus de la paroi intestinale. La famille a refusé une intervention chirurgicale abdominale. L'état du malade s'est rapidement détérioré et il est mort 19 heures après la prise (Choi SC et al. *Clin Toxicol* 2011;49:876-7).

Dans un autre cas, antérieurement publié, d'intoxication avec la même préparation, une acidose métabolique intense (sans trouble hémodynamique associé) avait également été observée (Jeong J et al. *Clin Toxicol* 2010;48:87-9).

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les parts respectives des différents composants de la préparation insecticide dans la genèse des effets observés.

• **Coturnisme (ingestion de cailles).** Une récente publication d'une équipe turque rapporte un nouveau cas de coturnisme collectif (Korkmaz et al. *J Emerg Med* 2011;41:499-502). Le coturnisme est un sarco-toxisme qui a été assez à la mode dans les années 1970 et dont on a un peu moins parlé ensuite. Il résulte de la consommation de cailles (*Coturnix coturnix*). Sa principale manifestation est une rhabdomyolyse qui se complique d'une atteinte tubulaire rénale, quand elle est importante.

Dans l'épisode qui fait l'objet de la publication, le repas de cailles avait réuni 10 convives et 4 seulement d'entre eux ont développé des myalgies traduisant la rhabdomyolyse, 4-6 heures après la consommation des oiseaux. Pour expliquer le caractère sporadique de l'affection après la consom-

mation de cailles et le fait que tous les convives d'un repas ne soient pas toujours touchés, on évoque des facteurs de sensibilité individuelle (qui ne sont pas identifiés) et/ou la consommation d'aliments particuliers par les cailles. Les baies de ciguë (*Conium maculatum*) sont l'aliment des cailles le plus souvent incriminé mais les preuves de leur responsabilité sont limitées. Et pourquoi pas la prêle fluviatile (*Equisitium fluviatile*) qu'une équipe russe (Chaikovskaia IL et al. *Clin Toxicol* 2011;49:219-20) a récemment incriminé dans la genèse de la maladie de Haff, un ichtyosarcomatisme produisant une rhabdomyolyse, mais après consommation de poissons d'eau douce (peut-être parce qu'ils ont consommé *E. fluviatile*) ? (voir *Infotox* n°37, pages 4 & 15). Les champignons entraînant des rhabdomyolyses chez l'homme, nommément *Tricholoma equestre* (Bédry R et al. *N Engl J Med* 2001;345:798-802) ou *Russula subnigricans* (Gonmori K et al. *Forensic Toxicol* 2011;29:85-94) sont des causes plus improbables de coturnisme parce qu'ils sont plus susceptibles d'être consommés en garniture des cailles que par elles.

• **Toxicité aiguë de la 4-aminopyridine.** Cette dernière (4-AP) est un inhibiteur des canaux potassiques. C'est un médicament orphelin utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques et des complications des lésions de la moelle épinière.

Un homme de 42 ans, traité par 4-AP après une lésion de la moelle cervicale, a été victime d'une erreur par une pharmacie hospitalière qui lui a délivré des capsules de 100 mg au lieu de 10 mg.

Rapidement après la deuxième prise, il s'est plaint de douleurs abdominales, de sensations vertigineuses, d'une anxiété ; des sueurs profuses et une hypersialorrhée sont apparues. Sa prise en charge médicale rapide a permis d'observer, en outre, une hypertension artérielle (200/100 mm Hg), une bradycardie (47/minute) et une choréoathétose, puis rapidement, des convulsions généralisées. Il a guéri sous traitement symptomatique (Schwan E. *J Emerg Med* 2011;41:51-4).

• **Ricine et anticorps monoclonaux.** Une équipe mixte CEA/Afssaps a produit des anticorps monoclonaux murins antiricine chez la souris (Prigent J et al. *Plos One* 2011;6:e20166). La ricine est constituée de 2 chaînes A et B et des souris ont été immunisées contre la chaîne A ou la chaîne B. Deux anticorps monoclonaux contre la chaîne B (RB34 et RB37) et un contre la chaîne A (RA 36) ont été obtenus.

L'efficacité de l'administration passive d'un mélange équimolaire des 3 anticorps monoclonaux (500 µL, 5 mg/kg par voie intraveineuse, 10 minutes, 1 heure, 5 h, 7,5 h, 10 h ou 24 h après l'exposition de 10 souris à 5 fois la DL50 de ricine par voie nasale [7,5 µg/kg]) a été évaluée jusqu'au 21^{ème} jour après l'exposition. Un effet protecteur a été observé quand l'administration avait été effectuée avant la 10^{ème} heure.

• **Lys de Malabar.** *Gloriosa superba* est une plante décorative cultivée en Europe (elle est originaire d'Afrique tropicale et du subcontinent indien). On ne sait pas toujours qu'elle contient des alcaloïdes toxiques dont les principaux sont la gloriosine, la superbine et... la colchicine. Une publication indienne (George P. *J Clin Diagnost Res* 2011;52:379-80) a

récemment rapporté l'intoxication d'une femme de 54 ans qui avait ingéré 300 g du tubercule pour traiter une gonalgie (*G. superba* est utilisée en médecine traditionnelle indienne).

Elle a présenté des vomissements persistants, des douleurs abdominales et une diarrhée. Ces troubles digestifs se sont compliqués d'une déshydratation. Elle a été hospitalisée et, au cours des heures suivantes, a présenté des troubles de la coagulation et des saignements qui ont entraîné son décès, une cinquantaine d'heures après la prise.

Cette observation est médiocrement documentée, mais des cas antérieurs indiquent des effets semblables à ceux observés en cas d'intoxication par la colchicine qui semble être, toxicologiquement au moins, la toxine majeure de cette plante (*Mendis S. Postgrad Med J 1989;65:752-5*).

• **Amanites néphrotoxiques.** Une équipe germano-portugaise a rapporté 3 cas (2 foyers) d'insuffisance rénale aiguë associée à une cytolysé hépatique modérée chez des personnes qui avaient respectivement consommé des amanites identifiées comme des spécimens d'*Amanita boudieri* et *A. gemmata* (couple portugais) et probablement *A. echinocephala* (femme munichoise). Ces cas de syndrome proximien sont donc survenus après la consommation d'amanites qui n'étaient ni *A. proxima* (elle ne pousse pas en Allemagne et dans les 2 cas portugais, elle n'était pas non plus impliquée), ni *A. smithiana* (qui est une espèce nord-américaine).

Les auteurs de cet article (*Kirchmair M et al. Nephrol Dial Transplant 2011;doi:10.1093/ndt.gfr511*) ont comparé les chromatogrammes en couche mince de broyats de spécimens de *A. smithiana*, *A. gracilior*, *A. boudieri*, *A. echinocephala* et *A. strobiliformis* et, en particulier, la tache au Rf = 0,4 qui serait caractéristique de la toxine de *A. smithiana*, toxine qui n'est pas chimiquement caractérisée (*Pelizzari V et al. Mycologie 1994;86:555-60*). Ils ont identifié la tache caractéristique dans tous les chromatogrammes, sauf celui du broyat d'*A. strobiliformis*.

Des cas de syndrome proximien ont également été récemment rapportés en Amérique centrale après consommation de *A. thiersii* et *A. nauseosa* (*Kirchmair et al, op cité*) et après celle de *A. virgineoides* en Corée (*Moon EJ et al. Korean J Nephrol 2010;291:140-3*) et *A. pseudoporphyria* au Japon (*Iwafuchi et al. Intern Med 2003;42:78-81*).

• **Phytoproducts et Parkinson.** Expérimentalement, la roténone et le paraquat ont des effets toxiques sur les neurones dopaminergiques, mais il n'y a pas de preuve épidémiologique convaincante d'un excès de risque de maladie de Parkinson associé à l'exposition professionnelle à l'un ou l'autre de ces deux pesticides.

Une étude cas-témoin, nichée dans la grande étude de cohorte américaine (American Health Study), a comparé 110 cas de maladie de Parkinson à 358 témoins et montre des risques significativement augmentés associés aux expositions à la roténone (OR : 2,5 ; IC 95 % : 1,3-4,7) et au paraquat (OR : 2,5 ; IC 95 % : 1,4-4,7) (*Tanner CM et al. Environ Health Perspect 2011;119:866-72*).

• **Paraquat et Parkinson.** Il y a des preuves suffisantes pour conclure à un excès de risque de

maladie de Parkinson chez les travailleurs agricoles et plusieurs publications ont proposé que l'exposition au paraquat en soit, au moins en partie responsable, à cause d'analogies structurales entre l'herbicide et la méthylphényltétrahydropyridine (MPTP), une impurité de synthèse de la mépéridine, qui avait été responsable d'une épidémie de cas de syndrome parkinsonien chez des toxicomanes californiens au début des années 1980 et dont la toxicité pour les neurones dopaminergiques est, expérimentalement, bien documentée. En revanche, il n'y a pas de preuve épidémiologique suffisante d'une association causale entre l'exposition au paraquat et le risque de maladie de Parkinson : une étude cas témoin est positive, mais au moins 6 autres sont négatives.

Une équipe du Colorado (financée par Syngenta, le principal producteur mondial de paraquat) a fait une étude rétrospective des cas publiés d'intoxication aiguë par le paraquat en recherchant la survenue d'une maladie de Parkinson ou de signes extrapyramidaux chez les survivants. Des 818 articles initialement sélectionnés, elle n'en a finalement conservé que 67 rapportant 102 cas pour lesquels on disposait d'une évaluation neurologique. Dix-neuf cas ont secondairement été éliminés parce que l'intoxication était douteuse.

In fine, 83 cas ont survécu plus de 14 jours à l'exposition au paraquat (dont 70, plus de 29 jours) et aucun n'a développé de syndrome extrapyramidal (*Brent J et Schaeffer TH. J Occup Environ Med 2011;53:1332-6*). Mais tout cela ne démontre pas grand-chose : parce que la cohorte étudiée est de petite taille et parce que la durée du suivi est limitée dans la plupart des cas, alors qu'il est vraisemblable que la toxicité du paraquat pour les neurones dopaminergiques, si elle existe *in vivo* et chez l'homme, ne se manifeste qu'après une latence plus ou moins prolongée (la destruction des neurones peut être insuffisante pour produire immédiatement des symptômes et ceux-ci peuvent apparaître avec retard, du fait de la dégénérescence liée au vieillissement naturel du pool résiduel).

Par ailleurs, les données présentées ne permettent d'évaluer ni la pertinence de la sélection des articles, ni celle de l'analyse faite. On peut noter qu'un cas de syndrome parkinsonien observé chez une survivante d'intoxication aiguë par le paraquat (*Zilker TH et al. Klin Wochenschr 1988;66:1138-41*) n'a pas été inclus dans la série de 83 cas analysés. Il est vrai que les troubles présentés par la malade 8 ans après son intoxication aiguë par le paraquat évoquaient plutôt une dyskinésie tardive et qu'elle était traitée depuis plusieurs années, par des neuroleptiques.

• **Syndrome antabuse et « Lépiotes ».** Le centre antipoison de Munich a rapporté 3 cas de syndrome antabuse après consommation d'*Echinoderma aspera*. Les deux premiers avaient confondu ce champignon avec *Macrolepiota procera*, le troisième avait cru manger des amanites vineuses (*Amanita rubescens*). C'est la première fois que cette association est décrite (*Haberl B et al. Clin Toxicol 2011;49:229*).

• **OHB et CO professionnel.** De 1995 à 2005, 1178 cas d'intoxication par le monoxyde de carbone ont été traités au centre de médecine hyperbare de Lyon. Quatre-vingt-dix-huit (98) de ces intoxiqués étaient victimes d'une intoxication professionnelle (82 affai-

res). Il s'agissait d'hommes dans 92 % des cas, les principales sources d'intoxication étaient un outil ou un matériel à moteur thermique dans 63 % des cas et un appareil de chauffage dans 13 %. Comme attendu, puisque ce sont des indications de l'oxygénothérapie hyperbare, 86 % des victimes avaient eu une perte de connaissance et 2 % étaient enceintes. Un intoxiqué est décédé. L'article ne donne pas d'information sur l'évolution des autres cas d'intoxication (*Normand JC et al. Arch Mal Prof Environ 2011;72:240-5*).

• **Accidents de la vie courante et décès toxiques.**

Les accidents de la vie courante ont été responsables de 19 703 décès en France, en 2008 (taux brut : 31,6 pour 100 000 ; taux standardisé : 25,1 pour 100 000) soit 3,7 % de la mortalité totale, cette année là.

Les chutes étaient la première cause de ces décès (9412 cas). Une intoxication était à l'origine de la mort dans 1376 cas (7 %). Le sex-ratio (M/F) des intoxiqués était de 1/2 et ils étaient âgés de plus de 65 ans dans près de 50 % des cas (614). Des médicaments étaient en cause dans 69,7 % des cas. Le nombre des décès par accident de la vie courante a diminué de 2000 à 2006 et est stable depuis ; pendant la même période, le nombre des décès par intoxication n'a pas varié de manière significative pour la population considérée dans son ensemble, mais chez les 15-64 ans, il a augmenté de 7,6 % par an ($p < 0,001$) (*Barry Y et al. BEH 2011;29-30:328-32*).

• **Amiante et cancer de l'ovaire.** En mars 2009, un groupe de travail du Centre international de recherche sur le cancer a conclu à l'existence de preuves suffisantes d'un lien causal entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de cancer de l'ovaire (*Straif K et al. Lancet Oncology 2000;10:453-4*).

Une récente méta-analyse de 18 études de cohorte confirme cette analyse en montrant un SMR de 177 (IC 95 % : 137-228), sans argument en faveur d'un biais de publication (*Constanza-Camargo M et al. Environ Health Perspect 2011;119:1211-7*).

• **Bisphénol et poids de naissance.** L'association entre l'exposition au bisphénol A (BPA) pendant la grossesse et le poids de naissance a été étudiée chez des enfants dont le père (93 cas) ou la mère (50 cas) était exposée professionnellement au BPA pendant la grossesse et chez 444 témoins. Le poids de naissance était significativement plus faible chez les enfants exposés *in utero* du fait du travail de leur mère ($p : 0,02$) (*Miao M et al. Reprod Toxicol 2011;32:64-8*). Des études antérieures n'avaient pas montré d'effet significatif sur le poids de naissance de l'exposition environnementale au BPA pendant la grossesse (*Padmanabhan V et al J Perinatal 2008;28:258-63 ; Wolff MS et al Environ Health Perspect 2008;116:1092-7*). Cependant, l'exposition environnementale était beaucoup plus faible que l'exposition professionnelle visée par la présente étude.

• **Bore et reprotoxicité.** Une étude turque (*Duydu Y et al. Arch Toxicol 2011;85:589-610*) a comparé la qualité du sperme et les concentrations sériques de FSH, LH et testostérone chez 204 hommes dont 102 étaient directement exposés au bore dans une usine de production d'acide borique. Cependant, les résultats préliminaires de l'étude ayant montré une exposition des « non exposés », du fait d'une conta-

mination environnementale, 4 groupes ont finalement été constitués pour les comparaisons, en fonction de leur concentration sanguine de bore : inférieure à la limite de quantification (48,5 ng/g), comprise entre 48,5 et 100 ng/g, entre 101 et 150 ng/g et supérieure à 150 ng/g.

In fine, aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes, mais ces résultats doivent être considérés avec prudence, la mesure ponctuelle de la concentration sanguine de bore n'étant probablement par un bon indicateur de l'exposition habituelle et/ou de l'exposition cumulée à cet élément et en l'absence de véritable groupe non exposé.

• **Phtalates, paradichlorobenzène, parabens... et reprotoxicité.**

Une étude cas-témoin française sur les malformations des organes génitaux masculins, nichée dans deux études de cohorte, a recherché des associations entre le poids, la taille et le périmètre crânien à la naissance d'une part et l'exposition des mères à divers agents, en mesurant dans leurs urines entre la 6^e et la 30^e semaine de la grossesse les métabolites de divers phtalates, le 2,5-dichlorobenzène (2,5-DCP, principal métabolite du paradichlorobenzène), le 2,4-DCP, le bisphénol A (BPA), la benzophénone (BP, composant d'écrans solaires), le triclosan, le méthylparaben, l'éthylparaben, le propylparaben et le butylparaben. Les métabolites des phtalates ont été finalement mesurés chez 187 femmes et les autres indicateurs, chez 189.

Il existait une corrélation inverse entre le logarithme des concentrations urinaires du 2,5-DCP et du 2,4-DCP chez la mère et le poids de naissance ; à l'inverse, le poids de naissance était corrélé positivement avec le logarithme de la concentration urinaire de BP. Il existait aussi une corrélation positive entre le périmètre crânien et le logarithme de la concentration de BPA. Aucune autre association n'a été identifiée (*Philippat C et al. Environ Health Perspect 2011; http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1103634*).

Des associations semblables avaient déjà été observées dans une précédente étude (*Wolff MS et al. Environ Health Perspect 2008;116:1092-7*) pour la BP et le 2,5-DCP. Dans ce contexte, l'association semblable à celle observée pour le 2,5-DCP, avec le 2,4-DCP n'est pas inattendue car le métabolite du paradichlorobenzène, dont le 2,4-DCP est le principal métabolite, est une impureté habituelle du paradichlorobenzène.

Les associations observées doivent être interprétées avec prudence, parce qu'elles sont basées sur les résultats d'un prélèvement unique d'urines pendant la grossesse, ce qui pourrait n'être pas représentatif de l'exposition à toutes les phases de la grossesse (cependant le fait que les relations entre les concentrations urinaires de BP et de 2,5-DCP soient semblables à celles précédemment rapportées est en faveur de leur reproductibilité), mais surtout, parce qu'elles n'indiquent probablement pas un lien causal, les expositions au paradichlorobenzène et aux écrans UV étant plus probablement des indicateurs d'un mode de vie.

• **Pollution atmosphérique et mortalité *in utero*.**

Plusieurs études épidémiologiques des deux dernières décennies ont montré une augmentation des risques de petit poids de naissance, de retard de développement intra-utérin et de naissance avant terme,

associée à la pollution atmosphérique et quelques études indiquent aussi une augmentation du risque de mort *in utero* : celle-ci était corrélée aux concentrations de dioxyde d'azote (NO₂) et de dioxyde de soufre (SO₂) dans une étude japonaise (Sakai R. *Int J Environ Stud* 1984;23:113-20), à la concentration atmosphérique de NO_x mais pas à celle de SO₂ dans une étude conduite en République tchèque (Bobak M & Leon DM. *Occup Environ Med* 1999;56:539-43), aux concentrations de NO₂, SO₂ et monoxyde de carbone (CO) dans une étude brésilienne (Pereira LA et al. *Environ Health Perspect* 1998;106:325-9) et à la pollution particulaire (fumée noire) dans une étude anglaise (Pearce MS et al. *Environ Res* 2010;110:118-22). Une étude taiwanaise confirme ces résultats (Hwang BF et al. *Environ Health Perspect* 2011;119:1345-9).

Elle compare les expositions pendant la vie fœtale de 9325 morts nés et de 93 250 témoins sélectionnés au hasard parmi les 1 510 064 naissances d'enfants uniques (hors jumeaux, triplés, etc.) survenues à Taïwan entre 2001 et 2007. Les expositions ont été estimées à partir des données des stations de mesurage de la pollution atmosphérique à Taïwan, en utilisant les 3 plus proches du domicile de la mère de l'enfant et la concentration journalière moyenne pendant toute la durée de la grossesse a été calculée.

In fine, le risque de mort *in utero* était corrélé à la concentration de SO₂ (augmentation de 2 % par ppb) et à celle de PM₁₀ (augmentation de 2 % par 10 µg/m³ pour les expositions pendant les 2 premiers mois de la grossesse). Ces résultats (comme les précédents) indiquent un risque augmenté de mort *in utero* pour les expositions à la pollution atmosphérique, en particulier pendant les premiers mois de la grossesse, mais ils doivent être considérés avec prudence : ces études sont toutes de type écologique (l'exposition est évaluée à partir de capteurs de proximité) et ne permettent pas véritablement d'évaluation de l'exposition individuelle ; celle-ci est une étude cas-témoin qui ne permet pas non plus de prendre en compte de nombreux facteurs de confusion possibles : expositions professionnelles et environnementales, alimentation, etc.

• **Bérylliose et facteurs de risque.** L'exposition au béryllium peut être responsable d'une sensibilisation puis d'une granulomatose pulmonaire, la bérylliose. Les individus porteurs d'un résidu glutamate en position 69 (E69) sur la chaîne HLA-DPβ (DPβE69) ont un risque élevé de sensibilisation et de bérylliose quand ils sont exposés au béryllium, mais les parts respectives des deux facteurs de risque (exposition au béryllium et porteur de DPβE69) n'étaient pas connues.

Une étude récente conduite dans une cohorte de 181 employés d'une usine de production d'armes nucléaires aux USA, permet de combler cette lacune (Van Dyke MV et al. *Occup Environ Med* 2011;68:842-8). Elle montre des risques relatifs de 6 de sensibilisation et/ou de bérylliose chez les porteurs de DPβE69 (OR : 6,06 ; IC 95 % : 1,96-18,7). Chez les individus dont l'exposition moyenne, vie entière, au béryllium était supérieure à 0,1 µg/m³, l'odds ratio était de 3,98 (IC 95 % : 1,43-11,0) et chez ceux qui avaient les deux facteurs de risque, il était de 24,1 (IC 95 % : 4,77-122).

• **Amiante et cancer colorectal.** La morbidité et l'exposition à l'amiante d'une cohorte de 2024 personnes, employées pendant au moins un an entre 1978 et 2004 dans une entreprise de transformation de l'amiante en Normandie, ont été rétrospectivement étudiées (Clin B et al. *Occup Environ Med* 2011;68:832-6). Deux-cent-quatre-vingt-cinq (285) cas de cancer ont été identifiés, dont 24 cas de mésothéliome, 42 de cancer bronchopulmonaire, 25 de cancer colique, 27 de cancer de la prostate, 21 de cancer cutané (à l'exclusion des carcinomes basocellulaires), 27 de cancer ORL, 17 de cancers rénaux ou des voies urinaires et 22 de cancers de l'œsophage.

Il a été observé une corrélation entre l'intensité de l'exposition (mais pas sa durée ou l'exposition cumulée) et les risques de mésothéliome, de cancer bronchopulmonaire et de cancer colorectal. Les deux premières associations sont bien connues. Les preuves antérieures d'un excès de risque de cancer colorectal associé à l'exposition à l'amiante sont plus limitées.

• **Cadmium et cancer du pancréas.** NHANES III est un échantillon stratifié représentatif de la population des USA, constitué entre 1988 et 1994. La mortalité des 9388 hommes et des 10 636 femmes de cette cohorte au 31 décembre 2006 a été évaluée et l'association de la cadmiurie à l'inclusion dans l'étude et de la mortalité par cancer a été étudiée (Adams SV et al. *Occup Environ Med* 2011;69:153-6).

Un doublement de la cadmiurie (en µg/g créatinine) était associée à un excès de risque de mortalité par cancer d'environ 20 % chez les hommes (OR : 1,26 ; IC 95 % : 1,07-1,48) et chez les femmes (OR : 1,21 ; IC 95 % : 1,04-1,42). Chez les hommes non fumeurs, des excès de risque significatifs de mortalité par cancer du poumon (OR : 2,16 ; IC 95 % : 1,39-3,36) et par cancer du pancréas (OR : 3,95 ; IC 95 % : 1,94-8,04) ont été observés.

La plupart des études épidémiologiques disponibles sur la cancérogénicité du cadmium concerne des travailleurs exposés bien plus fortement que les personnes de cette cohorte. Plusieurs montrent un excès de risque de cancer bronchopulmonaire associé à l'exposition au cadmium. En revanche, les preuves épidémiologiques d'une association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du pancréas avant la présente étude sont très limitées.

• **L'éthylène glycol peut tuer !** Une équipe norvégienne a publié l'étude rétrospective de 154 épisodes d'intoxication aiguë par l'éthylène glycol observés pendant une période de 6 ans... chez la même personne. Elle a reçu du fomépizole pour le traitement de 99 de ces épisodes et de l'alcool pour celui de 60. Elle a été hémodialysée à une seule occasion (en l'absence de traitement antidotique). Tous ces traitements ont été parfaitement tolérés. La dernière intoxication a été mortelle, avant la prise en charge médicale (Houda KE. *Clin Toxicol* 2011;49:478-84).

Robert GARNIER (Paris)

AGENDA

• SOT, 51st annual meeting of the US Society of Toxicology

San Francisco, 11-15 mars 2012

Thèmes :

- aberrant gene expression in toxicity and disease
- epigenetics and microRNAs characterizing toxic modes of action and pathways to toxicity
- clinical toxicology from bedside to the bench and back
- influence of global climate change on environmental health issues
- regulatory science: bridging the gap between discovery and product availability

Contact : <http://www.toxicology.org/ai/meet/am2012/sanfrancisco.asp>

• INRS, conférence sur la recherche en santé au travail : risques pour la santé liés aux multiexpositions

Nancy, 2-4 avril 2012

Thèmes :

- exposition au bruit et aux ototoxiques
- interactions chimiques multiples
- activités physiques et exposition professionnelle

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

• Congrès international de toxicologie : - Société Marocaine de Toxicologie Clinique et Analytique (SMTCA) - Société de Toxicologie Clinique (STC) - Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)

Rabat, 26-27 avril 2012

Thèmes : la qualité en toxicologie, méthodes pratiques
- bonnes pratiques et performance en toxicologie clinique et analytique

- prise en charge des envenimements : besoin d'une médecine basée sur la preuve
- intoxications par les métaux et les métalloïdes

Contact : <http://www.smtca.ma/>

• 2^e journée scientifique de toxicologie médicale et médecine d'urgence de Bordeaux

11 mai 2012 (9 h à 16 h)

Thèmes :

- intoxications par les substances cardiotoxiques

Contact : secretariat.cap33@chu-bordeaux.fr ;

tél 05 56 79 87 76 ; fax 05 56 79 60 96

• EAPCCT, 32^e congrès, Londres, 29 mai-1^{er} juin 2012

Thèmes :

- exposure 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/index.php?page=congress1>

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

Thèmes *toxicologiques* : toxicologie clinique pratique
- de la sémiologie au diagnostic toxicologique : troubles métaboliques toxiques, ECG et orientation vers une origine toxique

- quand penser à une intoxication chez l'enfant ?

Contact : <http://www.urgences-lecongres.org/fr/congres-a-z>

• Colloque de l'Association pour la recherche en Toxicologie (ARET), Paris, 7-8 juin 2012

Thèmes :

- neurotoxicologie comportementale et toxicologie sensorielle
- xénobiotiques et toxicologie neurocomportementale
- toxicologie sensorielle : effets neurologiques et périphériques

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

• EUROTOX, Stockholm, 17-20 juin 2012

Contact : <http://www.eurotox2012.org/>

• SFTA, Chambéry, 19-21 septembre 2012

Thèmes :

- substances de la performance - dopage
- risque chimique - santé au travail
- toxicologie hospitalière ; collaboration clinico-biologique
- substances naturelles - ethnopharmacologie
- nouvelles approches analytiques
- toxicologie postmortem

Contact : http://sfta.org/presentation/main/main_accueil.php

et enfin...

• STC, 50^e congrès, 29-30 novembre 2012 Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) 292 rue Saint-Martin, 75003 Paris

Thèmes :

- surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques
- surveillance biologique des expositions à des agents chimiques en population générale
- l'analyse toxicologique pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance des intoxications

Contact : stc.paris2012@lrb.aphp.fr



Voir le pré-programme page 11.

Dans le prochain numéro d'*Infotox*, vous trouverez le programme définitif et les recommandations aux auteurs.

Nathalie FOUILHÉ SAM-LAÏ (Grenoble)

50^e CONGRÈS DE LA STC, 29-30 NOVEMBRE 2012, PARIS

PRÉ-PROGRAMME

Jeudi 29 Novembre 2012

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

- . Place de la biométrie dans la surveillance des expositions professionnelles à des agents chimiques : indications et limites (C. NISSE, Lille)
- . Choix d'un indicateur biologique d'exposition et mise en œuvre de la surveillance biométrie (F. PILLIÈRE, Paris)
- . Valeurs limites biologiques professionnelles. Principes d'élaboration (M. FALCY, Paris)
- . Restitutions individuelle et collective des résultats de la surveillance biologique de l'exposition (A. MAÎTRE, Grenoble)

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

- . Buts et principes de la surveillance biologique de l'exposition en population générale : l'approche harmonisée en Europe (L. CASTELEYN, Bruxelles)
- . L'étude nationale nutrition santé (ENNS): biosurveillance de la population française vis-à-vis de l'exposition à des agents chimiques (N. FRÉRY, Saint Maurice)
- . L'étude nationale de biosurveillance (environnement, santé, nutrition) dans le cadre de la stratégie nationale de biosurveillance (C. FILLOL, Saint Maurice)
- . Le volet biosurveillance de l'enquête ELFE. Résultats de l'étude pilote et perspectives pour l'enquête nationale (L. GULDNER, Saint Maurice)

Session 3 : Présentations brèves de communications affichées sur les thèmes des sessions 1 et 2

- Assemblée générale de la STC -

Vendredi 30 Novembre 2012

Session 4 : L'analyse toxicologique pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance des intoxications

- . Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie dans le cadre des intoxications graves (V. DANIEL, Grenoble)
- . Autopsie analytique : ce que devrait être l'analyse toxicologique clinique au XXI^{ème} siècle (F.J. BAUD, Paris)
- . Place de l'analyse toxicologique pour la prise en charge des intoxications par les cardiotoxiques (B. MÉGARBANE, Paris)
- . *Présentations brèves de communications affichées sur le thème*
- . Intérêt de l'analyse toxicologique pour le diagnostic et la confirmation des intoxications aiguës mortelles (M. DEVEAUX, Paris)
- . Toxicocinétique des intoxications aiguës par des solvants organiques (PH. HANTSON, Bruxelles)
- . Nouvelle approche thérapeutique des intoxications par les organophosphorés : place de l'analyse toxicologique (P. HOUZÉ, Paris)
- . *Présentations brèves de communications affichées sur le thème*