

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

N°5 - OCTOBRE 1998 -

Société de Toxicologie Clinique

Président :

Pr H. LAMBERT

Vice Présidents :

Pr M.L. EFTHYMIIOU

Dr V. DANIEL

Secrétaire général :

Dr P. HARRY

Secrétaire associé :

Dr F. FLESCHE

Trésorier :

Dr J.M. DROY

Trésorier associé :

Dr J.Y. BREUREC

Conseillers

Dr J. ARDITTI

Pr P. MAHIEU

Infotox

Rédaction :

Dr Ph. SAVIUC

Dr J.M. DROY

Dr J.P. LEROY

Téléphone :

0476 765 946

Télécopie :

0476 765 670

Sommaire

Editorial

Observations

succinctes

Dossier :

Le cheveu, la salive et

la sueur : leur intérêt

en analyse

toxicologique

Bibliographie

Bloc Notes

Paris, 12.10.1998
XXXVIème réunion
scientifique. STC

Lille, 9-12.12.98
3ème réunion
informatique et CAP

Editorial

Parent pauvre de la grande toxicologie, l'analytique a trop souvent été négligée par le passé. Mais en cette fin de millénaire, la revanche est magistrale. Polyintoxications médicamenteuses, intoxications rares par les pesticides ou les principes actifs issus de plantes, soumission chimique, conduite automobile sous influence, dopage ... la matérialité ou la preuve d'une exposition à un xénobiotique passent par l'analyse.

L'intérêt grandissant de l'analyse est confirmé par l'augmentation exponentielle des membres de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) et des manifestations scientifiques traitant de ce sujet. Toxicorama, journal de la SFTA, est le seul périodique survivant sur la scène française de la Toxicologie.

Historiquement, c'est l'Espagnol Orfila (1787-1853) qui a fondé la Toxicologie moderne, en corrélant la structure chimique des toxiques à leurs effets biologiques. Il a introduit la notion médico-légale pour faire la preuve d'une intoxication et a développé, à partir du matériel autopsique, les premières méthodes analytiques.

Curieusement, et on le dit encore souvent de nos jours, les prélèvements issus de cadavres sont mieux analysés que ceux de patients en services de réanimation. Y-a-t-il 2 toxicologies analytiques, l'une hospitalière et l'autre médico-légale ? Je ne le crois pas, mais manifestement, les laboratoires pratiquant l'expertise judiciaire disposent d'un parc de matériel analytique plus important que celui de leurs confrères hospitaliers.

De même, à l'hôpital, la toxicologie analytique est souvent confinée dans un secteur automatisé, fait d'analyseurs d'immunochimie ou de systèmes de chromatographie "presse boutons". Notre matière n'a rien à gagner de la robotisation. L'idéal est de disposer d'un service spécialisé en Toxicologie, prêt à répondre aux demandes des cliniciens sur une très large gamme de produits, comme

les médicaments, les stupéfiants, les produits industriels ou agricoles ou encore les alcaloïdes de plantes. La généralisation des recherches toxicologiques complètes et systématiques avec des couplages de spectrométrie de masse n'a-t-elle pas récemment permis d'objectiver les risques de l'association buprénorphine et benzodiazépines ?

La Toxicologie analytique a bénéficié ces dernières années de nombreuses innovations techniques. Chaque laboratoire de Toxicologie doit posséder un couplage chromatographie liquide/barette de diodes et un couplage chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse. De plus, il conviendrait d'encourager en France la création de 3 ou 4 laboratoires de référence, disposant pour les intoxications rares des systèmes les plus performants comme la GC/MS/MS, la LC/MS ou l'ICP/MS.

Par ailleurs, du fait d'une sensibilité accrue, le volume des échantillons biologiques doit diminuer pour augmenter le confort du malade. L'introduction dans l'arsenal analytique de nouvelles matrices, comme les cheveux, permet de mieux documenter les observations et apporte un calendrier historique de l'exposition.

En conclusion, il me semble que la science des poisons doit être mieux défendue. Cliniciens et Analystes ... même combat ! Faisons reconnaître notre spécificité, pour qu'enfin la Toxicologie soit reconnue comme discipline à part entière et donc validante à l'Internat de médecine, comme de pharmacie.

Dr Pascal KINTZ

Président de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)

OBSERVATIONS SUCCINCTES

CHLOROFORME :

Intoxication volontaire, chez une femme de 50 ans, éthylique chronique, par 20 ml de chloroforme (16g).

A l'admission, à la 36^{ème} heure on note : Glasgow 15, vomissements, méléna, hypotension (85/35), tachycardie à 110 c/min et, du point de vue biologique : pH = 7,21, PaO₂ = 15,2 Kpa, PaCO₂ = 2,8 kPa, bic = 9 mmol/ : - lactates = 6,8 mmol/l - urée = 24 mmo/l, créatinine = 191 µmo/l - TGO = 15370 UI/l, TGP 8770 UI/l - PTB = 6 % - facteur V = 16 % - concentration sérique en chloroforme = 5 mg/l.

Traitement initial : remplissage vasculaire, alcalinisation, NAC (300 mg/kg/j). **Evolution** : jusqu'au 3^{ème} jour : aggravation de l'hépatite (TGO = 30070 UI/l, TGP = 14810 UI/l - Facteur V = 13 %) et survenue d'une insuffisance rénale oligoanurique (créatinine = 430 µmol/l, urée = 45 mmol/l) nécessitant une hémodiafiltration. A partir du 4^{ème} jour, amélioration des fonctions hépatiques et rénales. Guérison secondaire.

ACIDE FLUORHYDRIQUE : Utilisation professionnelle par un homme de 23 ans d'un décapant inox renfermant de l'acide fluorhydrique.

A l'admission, à H5 : lésion érythémateuse, oedémateuse hyper-algique, de la paume de la main droite. Pas de sédation de la douleur après application de Gel de Gluconate de Ca et administration d'Effergal Codéiné puis de Temgesic.

➔ Perfusion intraartérielle de Gluconate de Ca (1g/4h pendant 48 heures). Disparition très rapide de la douleur avec évolution favorable des lésions cutanées initialement inquiétantes.

FER : Intoxication plurimédicamenteuse volontaire, chez une jeune fille de 14 ans, par 6g de Paracétamol, 20 g de Fumafer (6,6 g de fer élément) et 7 autres médicaments. Admission aux urgences pédiatriques à H3.

Traitement initial : lavage gastrique, charbon activé (50 g), Fluimucil.

Dosages toxicologiques : paracétamolémie à H4 = 86 mg/l - fer sérique à H4 = 67 µmol/l (pic à H12 = 81 µmol/l).

Evolution : altération de la fonction hépatique à partir de la 19^{ème} heure. Mise en route d'un traitement chélateur par Desféral. Hépatite fulminante. Transplantation hépatique auxiliaire au 3^{ème} jour. Evolution favorable.

DECAPANT : Intoxication volontaire, chez une femme de 20 ans, par 500 ml d'un décapant pour métaux renfermant 360 g/l de **chlorure de zinc**, 140 g/l de **chlorure d'ammonium** et 60 g/l de PEG.

Symptômes : dyspnée, sialorrhée.

Examens complémentaires :

radiographie du thorax : RAS - biologie : chlorures = 111, RA = 23, Acide lactique = 2,2 - Endoscopie bronchique : érythème de la muqueuse - endoscopie digestive : lésions caustiques de l'oesophage au 3^{ème} duodénum.

Traitement : ventilation artificielle, remplissage, alimentation parentérale, traitement symptomatique, 3 doses de BAL.

Evolution : augmentation des amylases (2060) et des lipases (1000) de J2 à J4 - extubation au 10^{ème} jour - retour à domicile le 19^{ème} jour. Au contrôle endoscopique de J4 : évolution favorable des lésions digestives surtout au niveau oesophagien.

INTOXICATION ALIMENTAIRE :

2 adultes de 45 ans présentent 1 H après un repas composé de haricots verts et de viande : nausées et vomissements. 2 H plus tard, diarrhées importantes.

Durée des symptômes : 6 H. Aliment responsable : les 4 **échalotes** utilisées pour la préparation des haricots ... Elles étaient stockées à la cave et il s'agissait en réalité de **bulbes de jonquilles**.

Françoise FLECH - CAP de Strasbourg

Le CHEVEU, LA SALIVE ET LA SUEUR : leur intérêt en analyse toxicologique

Jean Pierre GOULLÉ laboratoire de Toxicologie Analytique - CHG Le Havre (76)

Pascal KINTZ Institut de Médecine Légale de Strasbourg- Université de Strasbourg (67)

LE CHEVEU

La première application médicale en matière d'analyse de cheveux remonte à 160 ans avec le dosage de l'arsenic. Ce n'est qu'au début des années 1980, grâce à l'apport de nouvelles techniques très sensibles, la spectrométrie de masse en particulier, que l'analyse des substances organiques a été rendue possible.

De nombreux travaux scientifiques montrent l'intérêt de la détermination de molécules diverses : médicaments, substances toxicomanogènes, molécules de substitution, polluants, pesticides, et plus récemment produits dopants. Cette liste n'est pas exhaustive, régulièrement des applications nouvelles sont décrites.

Pour la première fois une technique initialement utilisée en médecine légale est appliquée aux autres domaines de la médecine.

Pourquoi analyser les cheveux ?

L'analyse des cheveux complète utilement les analyses plus classiques de sang et d'urines. Elle apporte en effet des informations différentes par rapport à ces deux milieux. Elle n'est donc pas une méthode d'investigation concurrente mais complémentaire.

En effet, contrairement au sang où la fenêtre de détection des xénobiotiques s'exprime en heures, aux urines où elle s'exprime au maximum en jours, elle est dans les cheveux de plusieurs mois voire plusieurs années. Sachant que la pousse est voisine d'un centimètre par mois, chaque cm est le témoin mensuel de l'exposition aux xénobiotiques. Le seul facteur limitant est la longueur de cheveux disponible.

Comment sont incorporés les xénobiotiques dans les cheveux ?

Le cheveu constitué de 85 % de protéines, de 10 % d'eau, d'environ 5 % de lipides et d'éléments minéraux comporte donc une trame protéique importante.

Celle-ci est fabriquée à partir des protéines puisées dans la microcirculation capillaire. Classiquement, les protéines sanguines assurent une fonction de transport des xénobiotiques. L'exposition régulière à des substances étrangères

va donc s'accompagner d'un transport de ces molécules par les protéines du sang. Toute exposition aura pour conséquence une accumulation dans la trame protéique des cheveux. D'autres mécanismes ont également été mis en évidence permettant d'expliquer l'incorporation de nombreuses substances à partir de la sueur et du sébum.

Quelles substances peut-on analyser ?

En théorie tous les xénobiotiques de nature organique peuvent faire l'objet d'un dosage dans les cheveux. Si la plupart des substances montrent une bonne fixation, certaines molécules sont plus difficiles à mettre en évidence du fait de basses concentrations dans le sang circulant (digitaliques par exemple) et/ou d'une incorporation faible du fait des propriétés physico-chimiques de la molécule (dérivé carboxylique du tétrahydrocannabinol, stéroïdes anabolisants, bêta-2-adrénergiques). Les dosages sont réalisés le plus souvent par spectrométrie de masse.

1- Les médicaments

De très nombreux médicaments peuvent être quantifiés : toutes les benzodiazépines, les imidazopyridines. En ce qui concerne les benzodiazépines, le flunitrazépam pose des problèmes techniques particuliers en raison des faibles concentrations présentes. Les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, les anticonvulsivants, les analgésiques centraux, les antipsychotiques, les antimalariques, les bêta bloquants et bêta agonistes, les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques, les anticoagulants, les analgésiques, les anti-inflammatoires, les barbituriques, les carbamates et des médicaments divers appartenant à d'autres classes thérapeutiques ont été étudiés. Parmi les plus récentes acquisitions on trouve les corticostéroïdes. Dans ce cadre l'analyse des cheveux permet de mettre en évidence une exposition à une ou plusieurs molécules, de reconstituer le calendrier historique de la consommation, de prouver des intoxications par automédication.

Cela peut être une aide à la compliance thérapeutique, ce milieu étant toujours accessible. L'analyse des cheveux s'avère extrêmement précieuse dans les cas de soumission chimique lorsque les actes sont répétés (voir infotox N°4 - juin 1998). Cette technique peut également aider à l'identification d'un individu en médecine légale par la découverte d'un traitement particulier par exemple, en effet, le cheveu contrairement aux liquides biologiques et aux tissus n'est pas biodégradable.

2- Les stupéfiants

Ce sont les premières molécules qui ont été identifiées puis quantifiées : morphiniques, cocaïniques, cannabis, amphétaminiques. Les applications sont nombreuses : dépistage d'une conduite toxicophile, surveillance d'un sevrage ou mise en évidence d'un syndrome de sevrage pendant une hospitalisation. Elle permet également de prouver l'exposition à un ou plusieurs stupéfiants, d'un nouveau né pendant la grossesse, par l'analyse des cheveux à la naissance. Ce chapitre intéresse aussi les ethnologues, puisque la mise en évidence de stupéfiants dans les cheveux a pu être réalisée sur des momies plus que millénaires.

3- Les polluants

La mesure de la nicotine dans les cheveux, marqueur du tabagisme passif est une méthode non invasive de choix. Elle est applicable aux plus jeunes et aux nouveaux nés. Elle constitue pour le clinicien un élément objectif dans le dialogue avec les familles pour une action éducative efficace et constructive dans le cadre de la prise en charge des pathologies liées au tabagisme passif chez l'enfant ou chez le nourrisson.

4- Les pesticides

Des pesticides peuvent être mis en évidence, permettant de prouver une exposition répétée professionnelle ou criminelle à ces substances.

5- Les stéroïdes anabolisants

A la suite de contrôles urinaires positifs chez des sportifs Français de haut niveau (de football, ou de judo par exemple), largement relayés par les médias, deux laboratoires français (IML de Strasbourg, Toxlab Paris) ont développé l'analyse de ces substances (Nandrolone en particulier).

Les développements les plus récents, grâce à l'emploi de nouveaux appareils très sophistiqués sont très prometteurs. Ils permettent en effet de différencier dans les cheveux, les sels qui auraient

pu être utilisés de manière illicite (décanoate de nandrolone, énanate de testostérone) des substances endogènes.

En pratique : le prélèvement

Il est généralement réalisé au niveau du vertex postérieur. Une mèche du diamètre d'un crayon (environ 60 cheveux) est suffisante. Après orientation racine - extrémité en nouant la mèche choisie à l'aide d'une cordelette à 1 cm du cuir chevelu, elle est coupée à l'aide de ciseaux fins le plus près possible de la peau. Le prélèvement est placé dans un tube sec ou dans une enveloppe, dont la conservation est illimitée à température ambiante.

Conclusion

Pour la première fois nous disposons avec le cheveu d'un support biologique permettant d'augmenter de manière considérable la durée de détection de nombreux xénobiotiques. Désormais cette analyse est validée au plan scientifique, reconnue par les autorités judiciaires, et fait partie intégrante des examens complémentaires à la disposition du médecin qui pourra en faire bénéficier le malade dans de nombreuses situations. Cette technique initialement limitée à quelques molécules et à de très rares laboratoires doit progressivement entrer dans la routine.

LA SALIVE

Le transfert des xénobiotiques depuis le compartiment sanguin vers la salive est un phénomène connu depuis plusieurs décennies. De très nombreux composés ont ainsi pu être caractérisés dans la salive après administration orale ou parentérale, qu'il s'agisse de stupéfiants (opiacés, cocaïne, amphétamines, cannabis...), de divers médicaments (psychotropes, cardiotropes, antibiotiques...) ou de l'alcool éthylique.

La salive est un liquide translucide, déversé dans la cavité buccale par les glandes salivaires, constituées par 3 glandes principales appariées (parotides, sublinguales et sous-maxillaires) et de nombreuses petites glandes disséminées dans la muqueuse de la bouche et de la langue.

Les glandes principales sont constituées d'un système ramifié de longs canaux excréteurs aux extrémités desquels sont appendus des culs-de-sac sécréteurs, appelés acini. La salive primaire est sécrétée au niveau des acini, puis elle est

secondairement modifiée dans les canaux excréteurs.

Le transfert des xénobiotiques du sang vers la salive a été suggéré au milieu des années 50, ce qui a permis à de nombreux auteurs de démontrer que la concentration dans la salive est proportionnelle à celle dans le sang et à préconiser l'usage de la salive pour le suivi thérapeutique. La sécrétion salivaire n'est pas une ultra-filtration plasmatique. Il semble qu'il y ait sécrétion et réabsorption actives au niveau des canaux excréteurs. Seuls les composés non-ionisés et non-liés aux protéines plasmatiques sont capables de franchir les différentes membranes.

Bien que les glandes salivaires produisent en continu leurs sécrétions, le débit salivaire est sous l'influence des systèmes nerveux et hormonaux. Le débit moyen est de l'ordre de 1 à 1,5 l/jour. Il est plus faible pendant le sommeil et plus élevé pendant et après les repas. Au repos, le pH salivaire est voisin de 6,8. En cas de stimulation, pharmacologique ou mécanique, le pH salivaire tend à augmenter jusqu'à 7,4, ce qui peut modifier le passage sang vers salive. Le recueil de la salive ne doit donc pas se faire sous stimulation.

Comparée à l'urine, les avantages présentés par la salive paraissent indéniables :

- prélèvement pratiquement non-invasif et aisé à réaliser
- prélèvement pouvant être effectué sans atteinte à l'intimité, sous contrôle visuel du personnel médical ou des enquêteurs, ce qui, notamment dans le cas de recherche de stupéfiants réduit considérablement les risques de substitution ou d'adultération par le sujet
- prélèvement pouvant être répété dans le temps pour des études de cinétique ou être systématique dans une population dans le cadre d'études épidémiologiques ou de dépistage de masse
- prélèvement permettant pour certains composés de connaître en temps réel l'importance de l'imprégnation du fait d'une corrélation étroite entre les concentrations sanguine et salivaire.

Dans la pratique, le suivi thérapeutique à partir des concentrations salivaires, en particulier pour les anti-épileptiques, est exceptionnellement pratiqué.

Pourtant, récemment, la salive a connu un regain d'attention dans le cadre du dépistage des stupéfiants en matière de conduite automobile. Dans le cas du cannabis, on ne peut pas exclure une

large contamination de la cavité buccale, lors de l'inhalation.

Dans la salive, la substance mère est toujours retrouvée majoritairement par rapport à ses métabolites. Pour la plupart des stupéfiants, les concentrations et la fenêtre de détection sont au moins de l'ordre de ceux du plasma. Après injection intraveineuse d'héroïne, celle-ci est détectable dans la salive pendant moins d'une heure, la 6-acétylmorphine pendant une à quatre heures et la morphine pendant douze heures, avec des concentrations ne dépassant pas 100 ng/ml.

L'utilisation des réactifs d'immunochimie (prévus par les fabricants pour les urines) pour le dépistage des stupéfiants dans la salive doit être évitée, car les réactifs sont le plus souvent dirigés vers des métabolites (forme majoritaire dans les urines) alors que la forme majoritaire dans la salive est la forme parente. Enfin, les concentrations salivaires des stupéfiants sont plus faibles que les concentrations urinaires et leur persistance plus courte, en particulier à cause des demi-vies plus longues pour les métabolites.

A condition de disposer de techniques analytiques adaptées aux faibles concentrations présentes, la mise en évidence d'un composé dans la salive signe une prise récente et serait donc plus représentative d'une modification de la vigilance au moment du prélèvement qu'un échantillon urinaire.

LA SUEUR

L'homme possède plusieurs millions de glandes sudoripares réparties sur toute la surface du corps à l'exception du bord des lèvres, des mamelons et de certaines parties des organes génitaux externes. On distingue 2 types de glandes sudoripares, les eccrines et les apories.

Les glandes sudoripares eccrines sont de loin les plus nombreuses et se localisent essentiellement sur la paume des mains, sur la plante des pieds et sur le front. Chacune d'elle est une glande simple, tubuleuse et en spirale. La partie sécrétrice se trouve enroulée dans le derme; le canal excréteur s'étend vers le haut et débouche sur un pore en forme d'entonnoir à la surface de la peau. La sécrétion des glandes eccrines, la sueur ou transpiration est une solution aqueuse hypotonique, dérivée du plasma sanguin par filtration passive.

La sueur est composée à 99 % d'eau et d'électrolytes, représentés surtout par les ions sodium et chlorure (qui confèrent à la sueur une légère saveur salée) et en proportion moindre, les ions potassium, calcium et magnésium. L'acide

lactique est le principal composé organique présent dans la sueur. D'autres acides sont également décelables à l'état de traces, comme les acides acétique, propionique, butyrique ou encore urique. Le pH de la sueur varie entre 3,8 et 6,5, en relation étroite avec la quantité d'acide lactique excrété. Les glandes sudoripares apocrines sont situées dans une large mesure au niveau des régions axillaires et ano-génito-périnéale. Elles sont plus grosses que les glandes eccrines et leur conduit excréteur débouche dans un follicule pileux. Outre les composants de base identiques à ceux de la sueur des glandes eccrines, les sécrétions des glandes apocrines contiennent des molécules organiques (lipides et protéines).

Les rôles physiologiques des glandes eccrines sont la thermorégulation, l'hydratation de la peau et une composante immunologique.

Depuis 1911, les scientifiques ont eu connaissance de l'excrétion des xénobiotiques dans la sueur, mais jusqu'à ces dernières années, personne n'avait réussi à développer une solution pratique au recueil de la sueur avant l'analyse. La révolution technologique est apparue sur le marché avec l'approbation par la "Food and Drug Administration" américaine d'un patch collectant la sueur, développé par les laboratoires PharmChem (Menlo Park, CA).

Les composants liquides et non volatils de la sueur sont capturés par une membrane absorbante de 14 cm², située au centre du patch et recouverte d'un film transparent assurant le maintien sur la peau et une protection contre les contaminations de l'environnement. Seuls peuvent diffuser à travers ce film, l'eau et le dioxyde de carbone afin de laisser la peau saine. Sur une période de plusieurs jours, la sueur va se fixer sur la membrane absorbante, soit environ 300 µl/jour, se concentrer lentement et les xénobiotiques présents seront retenus. Afin d'être conforme avec les procédures de qualité, un numéro d'identification est imprimé sur chaque patch.

Selon la période souhaitée, le patch peut être porté de 1 à 10 jours, soit au niveau du flanc, soit sur les régions bicipitales ou scapulaires après désinfection par un coton imbibé d'isopropanol à 70 %. Après retrait du patch, la membrane absorbante est conservée à -20 °C.

Les xénobiotiques peuvent être extraits après incubation dans un mélange tampon-surfactant,

tampon-méthanol ou tout simplement dans du méthanol et analyse par GC/MS.

Les xénobiotiques apparaissent rapidement dans la sueur, parfois même à la première heure. La concentration de la molécule mère est toujours largement supérieure à celles de ses métabolites. L'intérêt majeur de la sueur réside en l'absence de caractère invasif du prélèvement et une modification de la fenêtre de détection des composés psycho-actifs.

Les permissions des détenus en maison d'arrêt sont conditionnées par l'abstinence vis à vis des stupéfiants. Un usage le vendredi soir ne positivra pas les urines du lundi matin, lors d'un contrôle immunochimique lors du retour. Dans ces conditions, le port d'un patch pendant toute la période de liberté peut constituer un enregistrement continu des éventuelles expositions. Le retrait temporaire du patch pour masquer une consommation illicite n'est pas possible, car la membrane collante n'est adhésive qu'une seule fois.

En fonction du temps de port du patch, la fenêtre de détection peut être augmentée à une semaine, voire 10 jours, en n'occasionnant pas ou peu d'inconfort. Néanmoins, après exposition prolongée au soleil, certains sujets ont développé des irritations cutanées, aisément réversibles. Les pratiques hygiéniques quotidiennes ne constituent pas des contre-indications, les douches et les bains restent possibles. La sueur constitue surtout un milieu complémentaire d'investigation dans les procédures de dépistage des conduites toxicophiles. Dans ce type de situation, la sueur apparaît comme plus sensible que les urines pour mettre en évidence un usage de stupéfiants, avec une positivité supérieure de 25 %. Il a été montré qu'il fallait 2 analyses urinaires à 5 jours d'intervalle pour être aussi sensible qu'une seule analyse de sueur.

Jean Pierre GOULLE
Pascal Kintz

*Une bibliographie complète pourra être consultée dans le récent ouvrage de Toxicologie Analytique paru sous la direction de Pascal KINTZ :
Pharmacologie et Toxicologie Médico-légales, Elsevier Collection - option Bio.*

BIBLIOGRAPHIE

Brüning et collaborateurs ont récemment rapporté un cas d'intoxication aiguë par le **trichloréthylène**. Après l'ingestion de 70 ml de solvant, un homme de 17 ans a présenté un coma, une tachycardie sinusale et une élévation thermique modérée. Il n'a pas été observé de troubles de l'excitabilité cardiaque. En revanche, les auteurs ont pu objectiver une atteinte tubulaire rénale (fuite urinaire de protéines de bas poids moléculaire) qui n'avait jamais été rapportée au cours d'intoxications aiguës par le trichloréthylène. Ils ont, en outre, dosé les métabolites urinaires du solvant et identifié non seulement de l'acide trichloroacétique et du trichloréthanol mais aussi des acides mono- et di-chloroacétiques (qui n'avaient jamais été observés chez l'homme) et des produits de la conjugaison au glutathion du trichloréthylène : N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)L-cystéine et N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)L-cystéine. *Toxicol. Sci.* 1998 ; 41 : 157-165

Le **tétrahydrofurane** (THF) est un solvant industriel assez largement utilisé, mais jusqu'à présent, on ne disposait d'aucune information sur sa cancérogénicité. Une étude vient d'être publiée. L'exposition de rats et de souris à 0, 200, 600 ou 1800 ppm de THF, 6 h par jour et 5 jours par semaine pendant 105 semaines a produit des tumeurs tubulaires rénales chez les rats mâles exposés à 600 ou 1800 ppm et des tumeurs hépatiques chez les souris femelles.

Toxicol. Sci. 1998, 41, 183-188

Une femme de 48 ans, chercheur en chimie, a été hospitalisée pour des troubles de l'équilibre et de la marche associés à une dysarthrie apparus 5 jours plus tôt. L'examen clinique a révélé un syndrome cérébelleux. Le scanner et l'IRM cérébraux étaient initialement normaux. Au cours des jours suivants la symptomatologie s'est enrichie de troubles auditifs (acouphènes, hypoacousie) et visuels (phosphènes, rétrécissement concentrique des champs visuels) ainsi que d'une détérioration intellectuelle objectivée par les tests psychométriques. Vingt deux jours après le début des troubles, un coma est apparu. L'enquête étiologique a révélé que 154 jours avant le début des troubles, la malade avait contaminé le dos d'une de ses mains "protégée" par un gant de latex avec quelques gouttes de **méthylmercure**. Des dosages ont confirmé le diagnostic, les concentrations de mercure étaient de 4000 µg/l dans le sang total. 1100 µg/g dans les cheveux, 234 µg/l dans les urines. Un traitement par le DMSA a fortement augmenté l'excrétion urinaire de mercure sans entraîner d'amélioration de l'état clinique. La malade est morte 298 jours après la contamination.

L'autopsie a confirmé les atteintes cérébelleuses et des cortex auditifs et visuels. Les troubles observés sont très proches de ceux décrits dans les 3 précédents cas d'intoxication mortelle par le diméthylmercure secondaires à une exposition unique. L'observation souligne l'importance de limiter les manipulations de diméthylmercure et celle du port de protections adaptées : les gants de latex utilisés par la patiente ne sont pas une barrière efficace.

Nierenberg et coll. N. Engl. J. Med. 1998 ; 338 : 1672-1676

Le **buflomédil** interfère avec les tests immunologiques de détection des antidépresseurs tricycliques. Des faux positifs sont obtenus lorsque la concentration sanguine atteint 13 mg/l avec EMIT, et à partir de 85 mg/l avec FPIA.

Mura et coll. 1998 ; 22 : 254

Une équipe suédoise a étudié les effets de l'exposition professionnelle aux **solvants** sur le système dopaminergique. Elle a comparé 17 travailleurs exposés depuis au moins 10 ans et présentant des troubles mentaux organiques à 11 témoins non exposés. Les voies dopaminergiques ont été explorées par tomographie d'émission à positron (PET) grâce à de la DOPA, de la nomifensine et du raclopride marqués au ¹¹C. La synthèse de la dopamine était significativement augmentée chez les sujets exposés alors que les nombres des terminaisons présynaptiques et des récepteurs postsynaptiques n'étaient pas modifiés.

Int. Arch. Occup. Environ. Health 1997 ; 70 : 180-186

Au Brésil, en février 1996, 116 des 130 personnes traitées dans un centre d'hémodialyse se sont plaintes de nausées, de vomissements et de troubles visuels en cours de séance. 101 ont développé une insuffisance hépatocellulaire au cours des semaines suivantes et 50 sont mortes. L'enquête étiologique a révélé que l'eau du centre d'hémodialyse était contaminée par des microcystines, peptides cycliques produites par des cyanobactéries. Ces **microcystines** ont également été détectées et mesurées dans le sérum et le foie de malades décédés. Elles sont très hépatotoxiques, mais cet article semble être le premier à rapporter des intoxications humaines avec une atteinte systémique. Les précédentes publications n'avaient signalé que des signes d'irritations oculaires et des voies aériennes supérieures ou des gastro-entérites.

Jochimsen et coll. N. Eng. J. Med. 1998 ; 338 : 873-878.

Synthèse effectuée par Robert Garnier, CAP de Paris

BLOC NOTES :

Congrès et réunions :

En France

Paris, 12 octobre 1998 - Hôpital Fernand Widal - Amphithéâtre Claude Bernard

36^{ème} Réunion scientifique de la Société de Toxicologie Clinique.

Journée de communications libres en Toxicologie Médicale.

Organisation : Docteur HARRY - CAP - 49033 ANGERS Cedex. Tel : 02.41.48.21.21 - Télécopie : 02.41.35.55.07

Note importante : Cette réunion sera suivie d'une assemblée générale de la Société de Toxicologie Clinique avec rapport du président, du secrétaire et du trésorier. Il sera aussi procédé au renouvellement de 3 des membres du bureau. Chaque membre de la Société à jour de ses cotisations pourra voter directement ou par procuration.

Lille, du 9 au 12 Décembre 1998

3^{ème} rencontre sur le thème « Informatique et Centres anti-poisons » organisée par l'Association Européenne des centres anti-poisons.

Il s'agit de la 3^{ème} réunion de ce type après les rencontres de 1991 et 1995 organisées conjointement par M. Mathieu (CAP de Lille) et P. Kulling (CAP de Stockholm).

Thèmes retenus : Bases : composition produits, cas cliniques. Harmonisation des données. Apport d'Internet pour les Centres anti-poisons. Toxicovigilance. Toxicocinétique. Extraction des données. Assurance qualité. Aspects éthiques et médico-légaux.

Organisation scientifique : Docteur M. MATHIEU-NOLF - CAP - 5 av Oscar Lambret 59037 LILLE Cedex. Tel. 03.20.44.44.44 - Fax : 03.20.44.56.28 - e-mail : mmathieu@chru-lille.fr

Marseille, Avril 1999

Congrès de la Société Francophone d'Urgences Médicales. Une cession sera consacrée à la Toxicologie d'Urgence. Thème provisoirement retenu : les ingestions de caustiques.

Marseille, Juin 1999 :

Congrès annuel de la Société Française de Toxicologie Analytique.

A l'étranger

XIX Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, June 24 & 25, 1999, Dublin, Ireland.

Annual Scientific Meeting of the North American Conference of Clinical toxicology (AACT/ACMT/AAPCC/-CAPCC), September 30-october 4, 1999, LaJolla, CA - USA.

note de la rédaction : Les membres de la Société désirant émettre des suggestions sur le contenu du bulletin ou voir apparaître d'autres rubriques, peuvent s'adresser par courrier postal ou électronique, téléphone ou télécopie à :

P. SAVIUC (Grenoble)
Tel : 04.76.76.59.46
Télécopie : 04.76.76.56.70
Courriel : vdanel@curie.imag.fr

J.M DROY (Rouen)
Tel : 02.35.88.44.00
Télécopie : 02.32.88.81.28
Courriel : Infotox@chu-rouen.fr