Annales de Toxicologie Analytique, vol. XII, n° 2, 2000

PRODUITS PHYTOSANITAIRES ET SANTÉ

Congrès mixte de :

- Société de Toxicologie Clinique,
- Société Française de Toxicologie Analytique,
- Société Française de Toxicologie,

Angers, 9 et 10 décembre 1999

Résumés des communications orales et posters

Article available at http://www.ata-journal.org or http://dx.doi.org/10.1051/ata/2000022

Les phytosanitaires - homologation

André RICO,

Commission des Toxiques, Ministère de l'agriculture Paris.

L'homologation des produits phytosanitaires en France s'appuie sur des textes et des structures. Concernant les textes, le document fondamental est la Directive 91/414/CEE qui définit en particulier l'ensemble des informations scientifiques à fournir pour demander un enregistrement soit d'une matière active, soit de formulations. Pour ce qui est des structures, il existe deux instances : la Commission d'Étude de la Toxicité des Produits Antiparasitaires à Usage Agricole et le Comité d'Homologation. Le Comité d'Homologation propose au Ministre des décisions compte tenu de l'avis de la Commission des Toxiques. L'objectif de cette dernière est d'estimer les risques d'utilisation des produits pour le consommateur au travers des résidus, le manipulateur et l'environnement. Pour réaliser sa mission, elle est confortée par une structure récente : la structure scientifique mixte, comprenant des chercheurs de l'I.N.R.A. et de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), travaillant à temps plein et assurant aussi le secrétariat scientifique. Le secrétariat administratif est assuré par la D.G.A.L. Pour estimer les risques, il faut prendre en compte le danger représenté par la molécule, mais aussi l'exposition : c'est à partir de ces deux paramètres que l'exercice peut être effectué correctement.

Évaluation du risque manipulateur des produits phytosanitaires

Guy MILHAUD, Professeur émérite,

École Nationale Vétérinaire d'Alfort.

Les produits phytosanitaires sont susceptibles de provoquer des effets indésirables immédiats ou différés. L'utilisateur et les autres personnes exposées doivent être informés du risque encouru et des mesures de protection nécessaires.

Des symboles, des phrases de risque et des conseils de prudence sont édictés au moment de l'homologation. Ceux-ci découlent soit directement des potentialités toxiques révélées par les études expérimentales, soit de l'évaluation de l'exposition dans les conditions d'emploi comparée à une dose d'exposition acceptable. L'exposition est soit déterminée expérimentalement, soit évaluée à l'aide de modèles tels que le POEM (Predictive Operator Exposure Model). La dose d'exposition acceptable doit permettre de mettre le manipulateur à l'abri d'effets nocifs pour la santé. Elle repose essentiellement sur des doses expérimentales sans effet à moyen ou à court terme.

Phytosanitaires : évaluation du risque pour la santé humaine. Quelques pièges à éviter

A. PELFRENE,

A.P.A.C. Charbonnières-les-Bains 69260.

L'évaluation des risques potentiels des produits phytosanitaires pour la santé humaine passe obligatoirement par l'expérimentation sur l'animal. L'estimation du ***risque aigu****, essentiellement dû à des circonstances particulières (accident ou suicide) est facile car les manifestations sont immédiates, souvent "bruyantes", résultant de l'exposition unique ou brève à des doses élevées de toxique. L'estimation du* ***risque chronique*** *engendré par une exposition répétée et prolongée à des doses faibles est beaucoup plus difficile à apprécier. Chez l'homme, la relation de cause à effet de certaines pathologies est très difficile à mettre en évidence. Chez l'animal, on administre des doses les plus élevées possibles pendant la plus grande partie de la vie. Les lésions ainsi obtenues sont sensées représenter/révéler les mêmes lésions que celles qui pourraient être observées chez l'homme exposé à des doses extrêmement plus faibles pendant des périodes prolongées. Cependant, l'expérience montre que certaines lésions constatées chez l'animal par des fortes doses sont dues à des "aberrations" métaboliques des processus de détoxification naturelle, rendant ainsi les lésions "révélées" complètement inappropriées et non transposables à la situation humaine dans le cadre de l'évaluation du risque réel. En outre, un certain nombre de lésions communément provoquées sur l'animal de laboratoire résulte de la mise en jeu de mécanismes d'action particuliers, plus ou moins spécifiques de l'espèce. C'est le cas du rat, de la souris et du chien qui présentent des lésions rencontrées relativement fréquemment et qui résultent de mécanismes d'action nécessitant, pour se manifester, l'exposition prolongée à des doses énormes sans aucun rapport avec la réalité des situations humaines ou qui font appel à des processus propres à l'espèce. Pourtant ces espèces sont pratiquement les seules à être utilisées comme modèles expérimentaux à partir desquels le risque pour l'homme est apprécié et sur lesquels les décisions réglementaires sont fondées car, pour l'instant, il n'y a pas d'autres moyens validés.*

Quelques exemples de ces pathologies sont présentés et analysés dans la perspective de leur utilisation et de leur signification réelle pour l'évaluation du risque pour l'homme.

Survol historique de l'utilisation des produits phytosanitaires

A. CAUBET, I. LOPEZ, I. JARRIER,

Centre Antipoison de RENNES 35000.

Les connaissances microbiologiques sont tardives. *Les drames de la viticulture (la pyrale, l'oïdium de la vigne, le phylloxéra, le mildiou, le black-rot) ont été pour beaucoup dans la compréhension que l'on a eue des maladies contagieuses des végétaux. Le mildiou de la pomme de terre apparaît en Europe en 1842. Il provoque la grande famine irlandaise.*

En regard de telles catastrophes, les progrès des connaissances microbiologiques semblent bien lents. On découvre le rôle des bactéries (Burril, en 1874), puis on soupçonne le rôle des virus : mosaïque du tabac (1886).

La lutte contre les insectes *: à la fin du XIXème siècle, on utilise la nicotine, la roténone, les pyrèthres, et l'arsenic après 1888. Le DDT date de 1939, le parathion est commercialisé en 1944. Les pyréthrinoïdes datent de 1948.*

La lutte contre les rongeurs *: on utilise les anticoagulants en France dès 1950.*

Les débuts des herbicides *: les substances nécessaires apparaissent entre les deux guerres ; après 1930 : acide sulfurique, 1933 : DNOC, 1945 : 2-4 D, 1956 : simazine, 1960 : diuron, 1963 : paraquat, 1975 : glyphosate.*

L'enrichissement du sol *: la consommation de N, P, K est très lentement croissante au cours du XIXème. Aujourd'hui, on connaît mieux le cycle de pénétration des minéraux dans les sols et les rythmes d'absorption par les plantes. De nouvelles formes de ces substances permettent de mieux raisonner la pratique de l'engrais. Les rendements passent de 20 quintaux par hectare en 1953, à 60 en 1984.*

Aspects réglementaires de la protection des cultures : en 1911 est créé un Service d'inspection phytopathologique, devenu en 1941 le Service de la protection des végétaux. L'Institut de recherches agronomiques est créé en 1921.

Voici rapidement dressé le palmarès d'une science ancienne mais qui n'a que récemment obtenu des résultats décisifs.

Données actuelles de la toxicologie à terme des pesticides chez l'homme

Dr M.A. GINGOMARD,

Mutualité Sociale Agricole PARIS.

La toxicité à terme des pesticides regroupe les effets survenant plusieurs mois ou années après une intoxication massive aiguë ou une exposition prolongée à des doses faibles. Cette toxicité fait l'objet avant la mise sur le marché d'études chez l'animal. Les résultats de ces données expérimentales orientent vers une classification réglementaire des produits. Pour l'Union Européenne, 74 substances actives actuellement utilisées sont classées selon leurs effets expérimentaux cancérigènes, mutagènes, tératogènes, toxiques pour la reproduction ou autres effets graves. Chez l'homme, de nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées sur ces pathologies. Pour les ***cancers*** *et leur association avec l'exposition aux pesticides, des corrélations ont été trouvées avec les leucémies à tricholeucocytes. De même, les lymphomes non hodgkiniens se sont vu confirmer cette association, tandis que les études sur les sarcomes des tissus mous ont recueilli des résultats inconstants. Pour ces deux pathologies, les herbicides dérivés de l'acide phénoxyacétique ont été mis en cause. D'autres pesticides sont reconnus cancérigènes pour l'homme (arsenic et composés) ou suspectés dans la survenue des cancers de l'ovaire (triazines), dans les tumeurs cérébrales de l'enfant (lindane), dans les cancers colo-rectaux (alachlore). Pour les effets* ***cytogénétiques****, des études* in vivo *sont effectuées et certaines familles sont suspectées de provoquer des dommages de l'A.D.N. : organo-phosphorés, phénoxyherbicides, phtalimides. Pour les* ***troubles de la reproduction****, un fumigant, le DiBromoChloroPropane a été reconnu provoquant des stérilités masculines. Pour les* ***troubles neurologiques****, différentes pathologies émergent : les polyneuropathies retardées avec mise en cause des organophosphorés et des solvants, les troubles neuropsychiques, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Pour toutes ces pathologies, le lien avec l'exposition aux pesticides est toujours difficile à déterminer : liaison statistique faible, imprécision de la nature et des modalités d'application de nombreux produits différents utilisés plusieurs années auparavant. Malgré ces difficultés, les données expérimentales et humaines sont suffisantes pour que des mesures de prévention soient prises systématiquement lors de l'utilisation des pesticides.*

Évaluation de l'exposition des opérateurs : place et utilisation des modèles d'exposition

Pierre-Gérard PONTAL,

Rhône-Poulenc Agro, SOPHIA ANTIPOLIS 06903.

L'évaluation de l'exposition des opérateurs aux produits phytosanitaires fait partie du dossier d'homologation de chaque nouvelle formulation. Les modèles d'exposition sont des instruments indispensables pour

cette évaluation. Ils s'intègrent dans un processus qui commence avec l'utilisation directe du modèle puis va, si nécessaire, l'affiner en introduisant des données de réduction de l'exposition en fonction de la pénétration dermale, des protections utilisées .... La conduite d'une étude d'exposition est réservée aux cas ou le modèle est dans l'incapacité d'apporter une certitude suffisante sur l'acceptabilité de l'utilisation.

Ces modèles ne sont cependant qu'une représentation imparfaite de la réalité et les données visibles ne rendent pas toujours compte de la qualité et de la dispersion des données sur lesquelles ils reposent. Leur utilisation est par ailleurs basée sur un certain nombre d'hypothèses comme la non influence de la matière active sur le modèle et sur les extrapolations consistant à utiliser des coefficients multiplicateurs comme la quantité manipulée, la surface traitée, le temps d'exposition etc. pour aboutir à une valeur d'exposition quotidienne. Un certain nombre de ces hypothèses, quoique logiques, ne sont pas démontrées expérimentalement. L'utilisation du modèle repose aussi sur le choix d'une tendance centrale ou d'un centile des valeurs d'exposition qui composent la base de donnée, ainsi que d'une sélection de paramètres d'application considérés comme représentatifs. Cependant, bien que chacun d'eux, pris isolement, puisse sembler raisonnable, leur addition aboutit souvent à des scénarios très improbables. L'utilisation des techniques probabilistique permet de remplacer une partie de ces hypothèses par des distributions réelles et donc d'aboutir à une évaluation de l'exposition plus représentative de la réalité.

Apport des techniques électrophysiologiques pour l'étude du mécanisme d'action d'un insecticide, le fipronil

F. GROLLEAU[1], P. ALIX[1], H. LE CORRONC[1], D.B. SATTELLE[2], B. HUE[1],

(1) Laboratoire de Neurophysiologie UPRES EA 2647 - ANGERS,

(2) MRC Functional Genetics Unit, OXFORD.

Le fipronil (Goliath®) est le premier insecticide commercialisé appartenant à la famille des phénylpyrazoles. Comme la quasi majorité des insecticides aujourd'hui utilisés, le fipronil est neuroactif et interfère sur la transmission nerveuse inhibitrice ayant comme médiateur l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les approches électrophysiologiques ont permis de démontrer que le récepteur GABAergique chlorure-dépendant des insectes est la cible privilégiée de cet insecticide. Le récepteur GABAergique, constitué de la sous-unité RDL (codée par le gène résistance à la diéldrine *ou* Rdl*), est l'une des principales cibles moléculaires sur laquelle ont été testés les insecticides les mieux connus, comme par exemple les cyclodiènes. L'action du fipronil a été étudiée sur des récepteurs RDL reconstitués grâce à des techniques d'expression (stable ou transitoire) de la sous-unité RDL dans des ovocytes de xénopes ou dans des lignées cellulaires de drosophile (S2-RDL). Sur les deux types de préparations, le fipronil bloque la réponse induite par le GABA (Millar* et al. *1994; Hosie* et al. *1995). Les récepteurs natifs du système nerveux central de la blatte* Periplaneta americana *sont également sensibles au fipronil puisque la réponse endogène enregistrée suite à l'application de GABA au niveau de cellules neurosecrétrices de la blatte (DUM neurones) sont réduites par des concentrations micromolaires de fipronil. De plus, des études électrophysiologiques effectuées à l'échelon élémentaire, sur des cellules S2-RDL de drosophile à l'aide de la technique de patch-clamp (Grolleau & Sattelle 1998), ont permis d'affiner nos connaissances sur le fonctionnement du récepteur mais surtout sur le mécanisme d'action intime de cet insecticide.*

Millar N.S., Buckingham S.D., Sattelle D.B. (1994). Proc. R. Soc. ***258****, 307-314.*

Hosie A.M., Baylis H.A., Buckingham S.D., Sattelle D.B. (1995) Br. J. Pharmacol. ***115****, 909-912.*

Grolleau F., Sattelle D.B. (1998). J. Physiol. ***513****, 134P.*

Réseau de toxicovigilance en mutualité sociale agricole

J.P. GRILLET, E. MARCUTULLIO, A. ADJEMIAN,

Mutualité Sociale Agricole 75008 PARIS.

La Mutualité Sociale Agricole (MSA) a mis en place un réseau de toxicovigilance qui après une phase de test (1991) a été généralisé (1997) à l'ensemble des MSA départementales du territoire national. Il a pour objet l'enregistrement des incidents et effets indésirables constatés lors de l'emploi de produits phytosanitaires par les professionnels de l'agriculture (exploitants, salariés). Depuis l'origine du réseau 1000 dossiers environ ont été colligés avec une moyenne annuelle de 300 dossiers depuis la généralisation. Ce réseau s'appuie largement sur le maillage du territoire par les médecins du travail de la MSA. Les observations sont centralisées à l'Institut National de Médecine Agricole (INMA) de TOURS. Un médecin toxicologue expertise les dossiers pour leur attribuer une imputabilité intrinsèque et bibliographique. Sur 1000 dossiers plus des 2/3 ont une imputabilité intrinsèque significative. Les

cultures cibles essentiellement concernées sont les céréales, la vigne, l'horticulture, le maraîchage et l'arboriculture. On retrouve le plus souvent en cause des fongicides. Plusieurs produits pouvant être en cause pour une même personne, l'imputabilité des fongicides est la plus souvent retrouvée (54 %) suivi des insecticides (51 %) et des herbicides (32 %). La symptomatologie est essentiellement cutanéomuqueuse (40 % des dossiers), digestives (34 %) générales (céphalées 24 %) et respiratoires (20 %). Plus de 2/3 des victimes consultent après l'incident d'exposition. 73 patients (13 %) ont été hospitalisés et 150 (27 %) ont du arrêter leur travail, ce qui témoigne de l'importance des intoxications relevées. 60 % des utilisateurs ne bénéficient d'aucune protection adaptée lors de l'utilisation. L'exploitation des résultats d'un tel réseau débouche sur des études plus ciblées quand des substances actives ou des préparations commerciales sont souvent incriminées. Deux études concernant le méthomyl (Lannate®) et la téfluthrine (Austral®, Force TS®, Austral Plus®) sont présentées. La collaboration avec les Centres antipoison va se développer dès l'an 2000. Le partage des informations permettra de bénéficier d'un plus grand nombre de cas et de mieux mettre en évidence les effets inconnus ou méconnus des produits phytosanitaires.

Circonstances des intoxications professionnelles par produits phytosanitaires colligées au Centre Antipoison Marseille en 1997-98

O. DELUBAC, J. ARDITTI, L. DE HARO, N. PROST,
Centre Antipoison, Hôpital Salvator, 13009 Marseille.

Les centres antipoison sont souvent consultés pour des intoxications professionnelles par produits phytosanitaires qui peuvent être dues à un accident lors de l'utilisation correcte des produits, ou à une mauvaise qualité des systèmes de protection. Afin d'en évaluer les causes, une enquête a été réalisée en 97-98 sur les intoxications professionnelles par ces produits colligées au CAPM. 192 dossiers ont été étudiés (95 % d'hommes, 61 % entre 25 et 45 ans). Trois types de pesticides ont été impliqués : insecticides (58 % des cas), fongicides (27 %) et herbicides (15 %). Les intoxications sont survenues essentiellement de mars à septembre (saison d'utilisation des produits), avec un pic estival, période de chaleur rendant désagréable le port des protections. Les voies de contamination (plusieurs voies possibles par cas) ont été respiratoires (59 %), cutanées (52 %), oculaires (20 %) et orales (2 %). Les symptômes ont été principalement digestifs (82 % des dossiers), neurologiques (61 %) et dermatologiques (54 %). Les circonstances ont été : projections accidentelles (21 %), erreur de manipulation (16 %), retour de vent (9 %), mais aussi utilisation correcte des produits dans 54 % des cas. L'interrogatoire sur la qualité des protections permet dès lors de mieux comprendre la cause des intoxications : le système de protection recommandé était incomplet dans 71 % des dossiers, et totalement absent dans 15 % ! Les détails sur la prise en charge des patients montrent que le coût de ces accidents est important : 14 % des malades ne sont pas médicalisés, 60 % bénéficient d'une consultation médicale, 11 % d'une consultation aux urgences, 15 % sont hospitalisés. Les insecticides sont à l'origine de la majorité des hospitalisations. Aucun cas de séquelle ou de décès n'a été observé. Cette étude montre que les agriculteurs connaissent mal les risques et la toxicité des produits qu'ils utilisent. Un travail d'information de cette population exposée devrait être effectué.

Bilan des appels enregistrés au CNITV en 1998 concernant les pesticides

F. BURONFOSSE[1], X. PINEAU[1], P. BERNY[2], G. LORGUE[1]

(1) Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires,

(2) Laboratoire de Toxicologie. ENVL. BP 83. 69280 MARCY L'ETOILE.

Au cours de l'année 1998, sur 10432 appels, 4687 concernant les pesticides ont été enregistrés au CNITV. Un peu plus d'un quart (1243 exactement) est considéré comme des intoxications probables ou certaines (critères épidémio-cliniques).

Les pesticides les plus fréquemment incriminés sont les rodenticides (42,8 % des appels), puis les insecticides, loin devant les herbicides et les fongicides qui ne posent que peu de problème en médecine vétérinaire.

La prédominance des souricides et raticides s'explique par leur présence dans les lieux de vie des carnivores domestiques qui représentent 85 % des animaux concernés.

Pour les insecticides et acaricides, c'est leur toxicité intrinsèque qui les place en seconde position (33,7 % des appels et 39,3 % des intoxications).

Dans de nombreux cas, les intoxications font suite à des erreurs d'utilisation ou de stockage, révélant une méconnaissance des produits par les utilisateurs. Pour le reste, la malveillance est l'origine la plus souvent mentionnée.

Les herbicides ou les fongicides sont accusés parce que très utilisés (respectivement 15 et 6 % des appels), mais

le nombre d'intoxications probables ou certaines est limité (respectivement 3,9 et 0,3 % des intoxications).

Décès par intoxications aux pesticides: cas recensés par le centre antipoison de Lille entre 1988 et 1998

JC LINKE[1], P. NISSE[1], M. DEVEAUX[2], D. PEUCELLE[1], M. MATHIEU-NOLF[1],

(1) Centre antipoison - CHRU de Lille,

(2) Institut de Médecine Légale - Faculté de Médecine de Lille.

Le centre antipoison de Lille a recensé entre 1988 et 1998, 7404 cas d'intoxication par les pesticides (4,35 % des appels totaux) avec 30 issues fatales qui représentent 8,5 % des décès toxiques durant cette période. Dans tous les cas, il s'agissait d'un adulte, d'âge moyen 42 ans (extrêmes 17-82 ans), avec une prédominance masculine (2 pour 1). Le suicide est à l'origine de 23 décès, l'origine professionnelle n'est retrouvée que dans 2 cas. Le décès est constaté au domicile dans 10 cas; il survient entre le 1er et le 10ème jour (moyenne 3 jours) pour les victimes hospitalisées. 90 % des intoxications se font par ingestion, cependant pour les intoxications professionnelles, la voie de pénétration est exclusivement respiratoire. L'ingestion d'un produit unique est rapportée dans 24 observations (80 %), 2 produits dans 5 cas (17 %) et 3 produits pesticides dans 1 cas (3 %). Les herbicides sont responsables de 16 décès (54 %) dont 8 dus aux seuls paraquat-diquat, 11 sont le fait des insecticides (37 %) dont 4 (14 %) dus aux organophosphorés et 3 (10 %) aux dérivés du pyrèthre. Trois décès (10 %) sont le fait des rodenticides et 2 (7 %) celui des fongicides. Du fait de leurs présentations concentrées, les pesticides restent une source importante d'intoxications graves. Les intoxications volontaires ont trop souvent une évolution fatale. On note la sous-estimation de la toxicité des pyrèthres. L'identification des pesticides et les dosages dans les liquides biologiques ne sont que malheureusement très rarement effectués ou communiqués aux centres antipoison.

Décès par intoxications aux produits phytosanitaires : bilan national de toxicovigilance (1995 à 1998)

F. FLESCH, E. KRENCKER, M. ARABI, CH. TOURNOUD, N. IHADADENE,

Centre Antipoison – Strasbourg – 67091 Strasbourg Cedex

Avec la collaboration des Centres Antipoison et de Toxicovigilance de : Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Reims, Rouen, Strasbourg, Toulouse.

Une enquête sur les morts d'origine toxique répertoriées en France par les Centres Antipoison et Centres de Toxicovigilance de 1995 à 1998 révèle que 9 % sont dues aux produits phytosanitaires soit 149 observations. Un tiers des cas a été notifié par le Centre Antipoison d'Angers.

Dans 70 % des cas, il s'agissait de sujets de sexe masculin. 34 % des patients avaient moins de 40 ans et 38 % avaient un âge compris entre 40 et 60 ans. L'intoxication était volontaire dans 81 % des cas et dans 85 % des cas, le produit phytosanitaire était le seul toxique ingéré. 12 % des patients étaient décédés au moment de la prise en charge et 31 % sont décédés dans les 48 premières heures.

Les produits le plus souvent en cause étaient : les herbicides (68 cas) dont le paraquat (44 cas), les raticides/taupicides (38 cas) dont ceux à base de chloralose (13 cas) et de strychnine (12 cas), les insecticides organophosphorés (24 cas) dont le Phosdrin W10, (13 cas).

Dans 38 % des cas l'intoxication a été confirmée par des dosages toxicologiques.

Le développement des réseaux de toxicovigilance devrait permettre, dans les années à venir, d'amplifier ce recensement des morts toxiques par les produits phytosanitaires et de documenter les observations par l'analyse toxicologique.

Bilan national sur le paraquat

ML. EFTHYMIOU, F. PENOUIL, V. DANEL, C. PULCE, J. JOUGLARD, S. EL KOUCH, O. RAMBOURG, J. BRUEREC, F. FLESCH, M. FABRE,

Centres antipoison français.

De 1991 à 1993, 10 centres antipoison français ont été contactés 81 fois pour le paraquat, soit 0,71 % de leur activité sur des produits phytosanitaires. Les expositions humaines ont concerné 48 hommes, 13 femmes et 8 enfants. Les intoxications animales ont été recensées 10 fois. Deux dossiers concernent des demandes d'information.

***Intoxications professionnelles** : 32 observations dont 21 liées à une mauvaise utilisation. Des signes cutanés, des troubles digestifs sans gravité étaient observés sans complications pulmonaires. Trois fois le paraquat était utilisé de façon illégale dans un jardin et dans un cas, un enfant de 14 ans utilisait le produit en champ.*

***Intoxications accidentelles** : 16 appels pour 18 patients, 7 enfants, 1 décès après transvasement. Si les troubles sont minimes, on note 3 transvasements indus, 2 consommations de légumes aspergés.*

***Intoxications volontaires** : 21 appels pour 19 malades, 11 décès par collapsus et 7 fibroses pulmonaires.*
***Intoxications animales** : 10 chiens ou chats, 6 par réentrée précoce, 3 décès.*
***Conclusion** : la gravité dépend de la circonstance. Les concentrations biologiques chez 11 patients sont parfaitement corrélées à la courbe de prédiction. Le coût du traitement est élevé. Ce bilan insiste sur les erreurs d'utilisation professionnelle ou domestique.*

---

28 cas d'intoxication aiguë professionnelle par le Lannate® : prépondérance de la voie percutanée, propositions de mesures préventives

F. TESTUD[1], M-A. GINGOMARD[2], J. DESCOTES[1],

(1) Centre Antipoison de Lyon, Hôpital Édouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03,

(2) Caisse Centrale de Mutualité Sociale Agricole, 8-10 rue d'Astorg, 75413 Paris cedex 08.

28 observations d'intoxications professionnelles par le Lannate®, un insecticide liquide à base de méthomyl, sont analysées. Le méthomyl est un carbamate anticholinestérasique dont la toxicité aiguë est très élevée : dose mortelle pour l'homme par voie orale de l'ordre de 10-15 mg/kg.
Ces 28 observations résultent de la mise en commun de 13 cas notifiés au Centre antipoison de Lyon entre 1991 et 1998, et de 15 observations recueillies par le Réseau national de Toxicovigilance agricole depuis 1993. Ces 28 ouvriers agricoles ont présenté des troubles digestifs quasi-constants (24 fois), des signes généraux (céphalées, vertiges, sensation de malaise) 19 fois, et des manifestations musculaires 12 fois après pulvérisation de Lannate®, le plus souvent sur de la vigne. Le délai d'apparition des troubles est de moins d'une heure dans 21 cas. La gravité est non négligeable : médicalisation systématique (27/28), surveillance hospitalière requise 19 fois, et atropinisation à l'hôpital ou à domicile nécessaire dans 11 cas. L'évolution est favorable en moins de 48 heures, il n'y a pas de séquelle.
Outre les facteurs de risque usuellement retrouvés lors de la pulvérisation de pesticides (saison estivale, durée de traitement supérieure à 2 heures, absence ou insuffisance des équipements de protection individuelle...), plusieurs cas de cette série confirment l'importance de la voie percutanée dans l'absorption de l'insecticide. Cette notion pourtant classique est méconnue des utilisateurs mais aussi du fabricant, puisque courant 1999, l'information n'apparaissait pas sur l'étiquette du Lannate®. Des mesures de prévention sont proposées.

Intoxications aiguës par le glufosinate : 8 cas du Centre Antipoison de Paris

D CHATAIGNER, R GARNIER, D DJEBBAR, G LAGIER,

Centre Antipoison, Hôpital Fernand Widal PARIS.

Le glufosinate est un herbicide largement utilisé dans les pays développés, mais des intoxications aiguës humaines ne semblent avoir été rapportées qu'au Japon. Le tableau clinique est caractérisé par des signes précoces d'irritation du tube digestif, puis par la survenue retardée (6 à 40 heures après la prise) de troubles neurologiques sévères (coma, dépression respiratoire, convulsions), qui peuvent s'accompagner de troubles hémodynamiques parfois responsables du décès.
Nous rapportons 8 cas notifiés au Centre Antipoison de Paris. Quatre femmes et 4 hommes, de 19 à 50 ans (m : 31,1 ± 11,4 ans), ont ingéré volontairement une spécialité à base de glufosinate (60 à 200 g/l) qui contenait aussi un tensioactif anionique (90 à 650 g/l). Les doses, évaluées dans 7 cas, variaient respectivement de 10 à 60 g (m : 29,1 ± 16,5 g) et de 17 à 131 g (m : 64,3 ± 40 g). Trois personnes ont simultanément pris d'autres produits. Tous les intoxiqués ont eu des troubles digestifs précoces : vomissements (4 cas), douleurs oropharyngées, oesophagiennes et/ou gastriques (7 cas), diarrhée (1 cas), irritation de la muqueuse oropharyngée (4 cas). Six patients ont eu une fibroscopie oesogastrique, 4 heures à quelques jours après l'ingestion. L'examen était normal dans 2 cas, il ne montrait que des lésions bénignes dans 3 autres ; dans le dernier, il existait un décollement muqueux de tout l'oesophage, avec quelques ulcérations dans sa partie basse, 24 heures après la prise (glufosinate : 30 g, tensioactif : 131 g). Les autres symptômes observés étaient une somnolence [3 observées (o), 2 imputables (i)], une tachycardie modérée (2 o, 1 i) et une hyperthermie (2 o, 1 i). Dans un cas, des troubles neurologiques (agitation, tremblements, mouvements anormaux, puis crise convulsive partielle) sont survenus 24 à 36 heures après l'ingestion (glufosinate : 24 g, tensioactif : 37 g), mais dans un contexte de pneumopathie, de septicémie et de sevrage alcoolique, s'accompagnant de désordres hydroélectrolytiques. Des signes discrets d'hyperadrénergisme biologique dans 3 cas et une augmentation modérée de la bilirubinémie totale et libre (sans bilan d'hémolyse) dans 2 cas ont également été constatés. L'évolution a été favorable dans tous les cas.

Risques des rodenticides sur les espèces non-cibles : à propos de la restauration de l'archipel des Kerguelen

P. BERNY[1], J.L. CHAPUIS[2],

(1) Laboratoire de Toxicologie, ENVL, BP 83, F-69280 Marcy l'étoile,

(2) Museum National d'Histoire Naturelle, rue G. St Hilaire, F-75005 Paris.

Les îles australes françaises (Kerguelen, Crozet, Amsterdam, St Paul) sont des écosystèmes incomplets, à fort taux d'endémisme et très sensibles aux perturbations anthropiques, en particulier les introductions d'espèces. Dans l'archipel des Kerguelen, plusieurs espèces ont été introduites , dont le lapin. Ce dernier perturbe fortement l'écosystème en consommant les plantes et plantules en croissance, favorisant le développement monospécifique d'acaena. Sur des îlots (1,5 km²), l'éradication des lapins a été décidée à l'aide de blé traité à la chlorophacinone. La population lagomorphe était estimée à 1200-1300 individus. Les traitements ont eu lieu en juillet, période au cours de laquelle les disponibilités alimentaires sont réduites et le principal prédateur des îles, le skua subantarctique, est absent. Le blé a été disposé sous forme de tas d'un kg au début du mois. La quasi-totalité de la population a été éliminée en moins de 3 semaines. Une deuxième campagne a permis l'éradication totale. Parmi les espèces non-cibles, 5 goélands et 2 canards d'Eaton ont été retrouvés morts au cours de la phase de traitement (visite des îles). Les autopsies ont mis en évidence des hémorragies multiples (tous) et la présence de blé dans le gésier (2 oiseaux). L'analyse a permis de mettre en évidence la chlorophacinone à raison de 0,7 à 5,1 µg/g dans le foie des oiseaux. Aucun cas d'intoxication secondaire n'a été retrouvé.

En conclusion, il semble donc possible de lutter raisonnablement contre une espèce indésirable en prenant en compte les spécificités d'un site et en limitant au mieux les conséquences désastreuses pour les espèces non cibles.

Intoxication de Canards sauvages par des rodenticides anticoagulants

Eric SACHOT, Hervé POULIQUEN, Martine KAMMERER,

Centre Antipoison Animal de l'Ouest – Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes

La coagulation sanguine fait intervenir 4 facteurs dont la synthèse nécessite l'intervention comme co-facteur de la vitamine K1: les facteurs II, VII, X et IX ou fraction PPSB. La vitamine K1 est activée grâce à une enzyme, l'époxyde réductase. Les rodenticides anticoagulants entrent en compétition avec la vitamine K1 inactive sur le site récepteur de l'époxyde réductase, réduisant la formation de vitamine K1 active, et donc celle des facteurs PPSB. La chute des teneurs en facteurs PPSB entraîne un état d'hypocoagulabilité sanguine et la survenue d'hémorragies, parfois mortelles. La part des appels concernant les raticides anticoagulants traités par le Centre Antipoison Animal de l'Ouest (CAPA-Ouest) est élevée : 8,7 %. Les espèces les plus sensibles à ces produits sont les rongeurs et les lagomorphes, puis les carnivores domestiques. Les anticoagulants étant fortement dégradés dans le rumen, les bovins, ovins et caprins adultes sont peu sensibles à ces toxiques. Les oiseaux possèdent une époxyde réductase peu active et recyclent donc peu la vitamine K1 : ils doivent en trouver suffisamment dans leur alimentation. En 1997, une campagne de destruction des ragondins est menée en Loire-Atlantique à l'aide de morceaux de carottes coupés très grossièrement, traités avec de la bromadiolone, et installés sur des radeaux, loin des berges. Cette méthode habituelle préserve en principe la faune sauvage. Cependant, dans les semaines qui suivent, on constate la mort de nombreux canards, dans les alentours. Des autopsies sont réalisées : elles mettent en évidence un syndrome hémorragique. Le foie des oiseaux est prélevé pour identification et dosage de la bromadiolone par Chromatographie Liquide Haute Pression (détection UV et fluorimétrique). Les teneurs hépatiques en bromadiolone sont comprises entre 4,2 et 6,5 µg/g d'organe frais. Les données épidémiologiques, nécropsiques et analytiques permettent de confirmer la responsabilité de la bromadiolone dans la mort des canards. En pratique, cela remet en cause la technique utilisée pour l'éradication des ragondins ; cela pose également la question d'un autre mode d'action des anticoagulants, chez les oiseaux.

Le chloralose : 49 observations cliniques en 30 ans

F. FLESCH[1], P. KINTZ[3], P. REYDEL[1], C. TOURNOUD[1], A. JAEGER[2], B. LUDES[3],

(1) Centre Antipoison, CHRU,

(2) Réanimation médicale et Urgences médicales, CHRU,

(3) Institut de Médecine Légale, 11 rue Humann, 67000 Strasbourg.

L'intoxication aiguë par le chloralose est peu fréquente mais toujours d'actualité. Le chloralose entre dans la composition de raticides, souricides, taupicides et

corvicides. C'est sous cette forme qu'il est ingeré lors d'intoxications qui sont presque toujours volontaires.

Notre série comporte 35 hommes, 14 femmes dont l'âge moyen est de 30,9 ans ± 13,8. Le produit en cause était un raticide dans 83 % des cas, principalement le raticide "Clément" (40 %).

La dose ingérée qui a pu être précisée dans 37,5 % des cas s'échelonnait entre 3 et 30 grammes. Les cas de récidives étaient fréquents puisque 5 patients récidivistes totalisaient à eux seuls le tiers des observations. Les signes cliniques observés reflétaient bien les données de la littérature : les troubles de conscience étaient présents dans 95,8 % des cas, les myoclonies dans 91,7 % et les convulsions dans 14,6 % des cas. 37 patients ont été intubés, ventilés et 7 ont présenté des complications (6 cas de pneumopathies et 1 cas d'accident vasculaire cérébral).

La recherche de chloralose dans les liquides biologiques a été effectuée chez 17 des patients. Dans tous les cas l'évolution a été favorable avec une durée moyenne d'hospitalisation qui était de 3,8 jours avec des extrêmes allant de 1 à 19 jours.

Le Chloralose : intoxications aigües avec analyse toxicologique

C. BRUHAT[1], A. TURCANT[2], P. HARRY[1], A. LE BOUIL[2], P. ALLAIN[2].

(1) Centre Antipoison,

(2) Laboratoire de Toxicologie-Pharmacologie, CHU, 49033 Angers.

***Méthode** : Il s'agit d'un travail rétrospectif portant sur les intoxications aiguës au chloralose recensées par le Centre Antipoison de 1991 à 1999. Seuls les cas documentés par une analyse toxicologique ont été retenus.* ***Résultats** : 30 cas sur 67 répondent à ce critère. Il s'agit presque toujours d'intoxications volontaires (29/30). Le sexe ratio (H/F) est de 0,87 et l'âge moyen de 45 ± 16 ans. Des antécédents psychiatriques sont retrouvés dans 20 cas sur 30. Tous les patients ont nécessité une hospitalisation. La dose supposée ingérée variait de 3 à 20 g mais n'était connue qu' une fois sur trois. Les troubles de la conscience ont été un coma profond et aréactif (score de Glasgow : 3-5) dans 16 cas et un coma réactif (score de Glasgow : 6-10) dans 11 cas. Des myoclonies étaient observées dans 15 cas et des convulsions dans 17 cas. Huit patients ont présenté une hypersialorrhée, 12 un encombrement pulmonaire et 24 ont nécessité une assistance respiratoire. Des complications étaient observées dans 15 cas (rhabdomyolyse, pneumopathie d'inhalation, complications iatrogènes) et l'évolution de l'intoxication fut favorable dans 28 cas. Deux décès ont été recensés. Le dosage du chloralose dans les milieux biologiques (sang et urine) a été obtenu par colorimétrie. Les concentrations plasmatiques allaient de 3,5 à 160 mg/l. Lorsque la concentration plasmatique précoce était <5 mg/l, il s'agissait de 2 cas d'encéphalopathies avec convulsions (3,5 mg/l) et un cas de coma réactif. Pour des concentrations plus élevées, le coma était plus profond. Dans un cas de prélèvement tardif, le dosage urinaire a permis de confirmer le diagnostic; l'hydrolyse des urines faisant apparaître les dérivés glycuroconjugués lorsque la forme libre était inférieure à la limite de détection.* ***Conclusion** : Les troubles de la conscience, les myoclonies et/ou les convulsions associés à un encombrement bronchique ou à une hypersialorrhée doivent faire évoquer ce diagnostic. En cas de coma ou de convulsions inexpliqués, l'intérêt du dépistage biologique est certain. Dans le cas de prélèvement tardif, un dosage urinaire peut permettre de confirmer l'intoxication.*

Le chloralose : Aspects analytiques et médico-légaux

P. KINTZ[1], F. FLESCH[2], V. CIRIMELE[1], P. SAUDER[2], B. LUDES[1],

(1) Institut de Médecine Légale, 11 rue Humann, 67000 Strasbourg,

(2) Centre Antipoison, CHRU, Place de l'hôpital, 67000 Strasbourg.

Plusieurs approches analytiques ont été proposées pour identifier l'alpha-chloralose dans les milieux biologiques. Parmi les procédés non séparatifs, la méthode la plus usuelle est la réaction colorimétrique alcalino-pyrimidique de Fujiwara-Ross après oxydation du chloralose en milieu acide. Cette réaction reconnaît les groupements -CX_3 libres, où X est un halogène. Elle se révèle adaptée au dépistage urinaire de l'intoxication, mais n'est pas spécifique du chloralose.

Parmi les méthodes séparatives, la plupart font appel à la chromatographie en phase gazeuse (CPG) après extraction par solvant organique et dérivation ou plus récemment par injection head-space (HS) avec un détecteur à capture d'électrons ou à ionisation de flamme. Une méthode head-space couplée à la spectrométrie de masse (HS-CPG/SM) a été mise au point dans notre laboratoire et représente l'alternative la plus sensible et spécifique. La chromatographie liquide (CLHP/SM) permet de contourner l'absence d'absorbance UV de la molécule et constitue de ce fait la première approche par CLHP. Les performances de chacune de ces techniques sont évaluées en terme de spécificité, rapidité, coût du dosage et de l'équipement...).

Plusieurs dossiers médico-légaux mettent en évidence

une concentration sanguine létale supérieure à 150 mg/L, un relargage du muscle cardiaque qui nécessite de distinguer sang cardiaque et sang périphérique pour interpréter les résultats, une séquestration tissulaire au niveau rénal, une faible distribution au niveau de l'encéphale. Enfin le trichloroéthanol n'est jamais retrouvé, ce qui confirme que ce composé n'est pas un métabolite du chloralose.

Gravité des intoxications au Phosdrin W10®

C. DANO[1], A. TURCANT[2], P. HARRY[1], A. LE BOUIL[2], C. BRUHAT[1], P. LAINE[2],

(1) Centre antipoison (CAP),

(2) Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie - CHU ANGERS.

De 1992 à 1999, 52 cas d'exposition certaine au PHOSDRIN W10® (mévinphos) ont été recensés au CAP. Le mévinphos est un insecticide organophosphoré (OP) en solution dans l'hexylène glycol (HG). ***Objectif*** *: évaluer la gravité des intoxications en fonction des modalités d'exposition.* ***Méthode*** *: exploitation des dossiers informatisés du CAP incluant des analyses toxicologiques.* ***Résultats*** *: 16 cas concernant des projections oculaires, suivies d'un myosis pouvant persister 24h sans autre complication, ont été traités par un rinçage. 2 cas d'effraction cutanée par erreur de manipulation ont provoqué une irritation locale. 5 ingestions accidentelles minimes ont été suivies d'un syndrome muscarinique mineur ayant nécessité l'injection d'atropine dans 2 cas. 10 expositions accidentelles (dont 9 professionnelles) par voie cutanée et/ou respiratoire, dues à une absence de protection, ont été à l'origine de malaises, de vomissements, de troubles cardiaques de conduction (n=3), d'une hyperamylasémie à 3N (n=2) et d'activités cholinestérasiques plasmatiques (ChP) et globulaires (ChG) fortement diminuées (n=3). Le traitement a comporté une décontamination et une hospitalisation de 1 à 5 jours suivie d'une guérison sans séquelle neurologique. Enfin 19 ingestions volontaires ont conduit à 5 décès pré-hospitaliers et ont provoqué des intoxications sévères dans un délai de 30min à 1h (n=14 : 6 syndromes nicotiniques, 3 convulsions, 8 comas profonds, 5 pancréatites biologiques) avec 3 autres décès et 1 cas d'encéphalopathie post-anoxique. Dans 10 cas l'atropine et/ou le pralidoxime ont été prescrits. La fibroscopie (n=2) a montré une oesophagite et une gastrite modérées. Les ChP et ChG étaient toujours effondrées (n=12). La détection du mévinphos par CLHP (n=7) et la quantification d'HG par CPG dans le plasma (n=9 : [C]=0,1 à 1,1 g/L) ont confirmé le diagnostic. Il n'y a pas eu d'acidose imputable à l'HG ni de neuropathie séquellaire liée au mévinphos.* ***Conclusions*** *: l'intoxication par le mévinphos peut être sévère ou mortelle mais ne semble pas responsable de neuropathie retardée. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité clinique ou biologique spécifique de l'HG autre que l'irritation digestive.*

Données actuelles de l'analyse toxicologique des produits phytosanitaires dans les milieux biologiques

E. LACASSIE,

Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, C.H.U., Limoges 87042.

Le diagnostic des intoxications par les produits phytosanitaires nécessite l'utilisation de méthodes de "screening" performantes permettant l'identification d'un nombre important de matières actives et/ou de leurs métabolites dans les milieux biologiques.

Parmi les méthodes classiques d'identification et de dosage des ***pesticides organiques****, la colorimétrie, la spectrophotométrie, l'immunochimie et la chromatographie sur couche mince (CCM) sont des techniques rapides et simples mais d'une fiabilité relative. Les méthodes séparatives telles que la chromatographie en phase gazeuse (CPG) avec détection universelle (l'ionisation de flamme) ou plus spécifique comme la capture d'électrons ou la détection thermoionique ou avec analyse de type "head-space" (HS), ainsi que la chromatographie en phase liquide (CLHP) avec détection par spectrophotométrie UV à barrette de diodes ou par fluorescence, permettent l'identification et le dosage de séries limitées de pesticides. Seules les méthodes de chromatographie utilisant la spectrométrie de masse (SM) comme détecteur (CPG/SM, HS-CPG/SM, CLHP/SM, CLHP/SM/SM) permettent de réaliser l'identification formelle et le dosage de pratiquement toutes les catégories de pesticides organiques et de leurs métabolites.*

Les ***pesticides inorganiques*** *sont le plus souvent analysés dans les milieux biologiques par la spectrométrie d'absorption atomique ou la spectrométrie d'émission atomique couplée à une "torche plasma" (ICP). La détection par spectrométrie de masse (ICP/SM) avec de nouvelles technologies (par exemple la cellule de collision) laisse entrevoir le développement de méthodes sensibles d'analyse multiélémentaire.*

Des exemples d'application illustrent les performances de ces techniques analytiques pour chaque classe de pesticides et permettent de constater que, selon toute vraisemblance, l'avenir passe par l'utilisation très large des couplages CPG/SM, CLHP/SM, CLHP/SM/SM et ICP/SM.

Renseignements fournis par l'analyse toxicologique au clinicien

P. HARRY,

Centre Antipoison (CAP), CHU Angers.

Parmi les 1100 expositions/an aux produits phytosanitaires recensées au CAP d'Angers, environ 5 % des cas font l'objet d'une analyse toxicologique. Ces derniers concernent essentiellement les intoxications graves, aiguës ou subaiguës, ou à risque retardé (antivitamines K, paraquat), et les intoxications suspectées en raison de symptômes inexpliqués. Les morts toxiques dues aux produits phytosanitaires sont étayées par l'analyse toxicologique dans 60 % des cas. ***Intérêt diagnostique*** *: L'analyse toxicologique permet d'affirmer ou de confirmer les intoxications les plus fréquentes telles les antivitamines K et surtout la chlorophacinone, le chloralose, la strychnine, le paraquat et le diquat, les chlorophénoxyherbicides, les urées substituées, le glyphosate, l'amitrole, les insecticides anticholinestérasiques ou organochlorés et plus rarement l'arsenic ou le scilliroside. Elle permet d'éviter les erreurs diagnostiques fréquentes des poly-intoxications suicidaires et d'éviter des explorations diagnostiques inutiles. Elle confirme la concentration plasmatique en diluants de certaines préparations (éthylène glycol, hexylène glycol par exemple). L'analyse toxicologique est indispensable pour le diagnostic médico-légal.* ***Intérêt pronostique*** *: L'analyse toxicologique précise le pronostic des intoxications par le paraquat sur le prélèvement plasmatique des 24 premières heures. Les concentrations plasmatiques en glyphosate ou en chlorophénoxyherbicides auraient aussi une valeur pronostique.* ***Intérêt thérapeutique*** *: L'analyse toxicologique (interprétée en fonction du pH) est utile pour connaître la durée de l'alcalinisation dans les intoxications par chlorophénoxyherbicides, éviter l'acharnement thérapeutique (paraquat), préciser la durée du traitement (raticides antivitaminiques K), évaluer l'efficacité du pralidoxime sur les cholinestérases globulaires ou préciser la place de traitements épurateur ou inducteur enzymatique (chlorophacinone).* ***Intérêt scientifique*** *: L'analyse toxicologique permet de connaître la relation gravité-concentration et les seuils de toxicité ainsi que la toxicocinétique des pesticides chez l'homme.* ***Conclusion*** *: L'amélioration des performances analytiques ainsi que la concertation étroite entre clinicien et analyste contribuent à évaluer plus précisément les intoxications humaines par les produits agricoles et à étayer formellement les observations de toxicovigilance.*

Influence des résidus de pesticides sur la santé de l'Homme

C. CHARLIER, M. MEURISSE, G. PLOMTEUX,

CHU de LIEGE, Belgique.

Si peu de preuves formelles existent chez l'Homme, il semble admis que divers pesticides sont susceptibles de modifier l'équilibre hormonal chez de nombreuses espèces animales. Les substances capables d'agir comme dérégulateurs hormonaux miment ou inhibent les régulateurs neurocrines et endocrines, entraînant des effets indésirables liés à la perturbation des activités oestrogénique, androgénique, corticostéroïdique, vitellogénique ou thyroïdienne. De plus, à long terme, les propriétés mutagènes et cancérogènes des pesticides peuvent être redoutables. Afin d'objectiver les phénomènes de toxicité en relation avec l'exposition à ces substances, une population de 100 patients souffrant de pathologie cancéreuse (thyroïde, sein), est soumise à une surveillance biologique destinée à quantifier la contamination de ces sujets par les pesticides organochlorés. Pour réaliser ce travail, nous avons effectué le dosage sanguin par CPG/SM/SM de 8 organochlorés : HCB, lindane, alachlore, heptachlore, aldrine, pp'DDE, endrine et pp'DDT. La préparation de l'échantillon nécessite une double extraction (LLE, SPE) suivie d'une dérivation (n-hexane, 10 % BSTFA/TMCS).

Les résultats obtenus indiquent que :

- il est rarissime qu'aucun résidu de pesticides organochlorés ne soit détecté (3 %) ;

- l'organochloré le plus souvent présent est le DDE, à des concentrations allant de 0,23 à 42 ng/ml ;

- les organochlorés suivants n'ont jamais été détectés : alachlore, heptachlore, endrine et pp'DDT ;

- les organochlorés HCB, lindane et aldrine ont été détectés dans respectivement 27 %, 2 % et 1 % des cas.

Les résultats doivent être interprétés à la lumière des données cliniques caractérisant la population (nature de la tumeur, stade TNM, ...).

Intoxication par l'aldicarb : aspects cliniques et toxicologiques

C. RAGOUCY-SENGLER[1], A. TRACQUI[2], A. CHAVONNET[1], M. SIMONETTI[3], J.B. DAIJARDIN[4], P. KINTZ[2],

(1) Biochemistry-Pharmacology-Toxicology C.H.U. Pointe à Pitre,

(2) Forensic Institute of Strasbourg,

(3) Emergency Department C.H.U. Pointe à Pitre,

(4) Intensive Care Unit C.H.U. Pointe à Pitre.

Objectifs *: l'Aldicarb (TEMIK®) est un carbamate*

insecticide-nématicide systémique inhibiteur réversible des cholinesterases, classé parmi les pesticides les plus toxiques. Notre étude présente une revue des circonstances de l'intoxication, des signes cliniques et biologiques pour des patients hospitalisés au CHU de Pointe à Pitre entre 1996 et 1998. ***Matériel et Méthodes*** *: Les critères d'inclusion ont été : 1) exposition au Temik® connue et/ou 2) mise en évidence d'aldicarb dans un échantillon biologique. Par ailleurs les résultats d'une patiente suivie au CHU de Strasbourg sont présentés. Un screening toxicologique classique (CLHP DAD ou CCM) a permis l'identification du toxique dans le sang ou les urines. La quantification a été obtenue à 210 nm par rapport au carbofuran (EI).* ***Résultats*** *: Dix huit patients présentant des symptômes cholinergiques et deux patients décédés avec une suspicion d'intoxication par l'aldicarb ont été inclus. L'intoxication était toujours sévère avec une activité des pseudocholinestérases < 30 % de la normale. Les dosages itératifs du cas strasbourgeois ont montré une stagnation à des valeurs basses jusqu'à H30 avec normalisation à H60. La concentration sérique minimale était 0,1 mg/l et la concentration maximale, non suivie d'un décès, était 3,22 mg/L. Le signe muscarinique le plus fréquent est la diarrhée (98 %) et le signe nicotinique majeur, les fasciculations (78 %). Bien qu'il soit généralement admis que les carbamates pénétrent peu la barrière hémato-encéphalique, 44 % des patients ont présenté un dépression centrale profonde (score glasgow <8). Quatre patients ont présenté de sévères troubles de la conduction, deux patients sont décédés.* ***Conclusions*** *: L'intoxication par l'aldicarb est toujours sévère, le pourcentage de décès est de 11%. Le traitement par les oximes n'aggrave pas l'intoxication et doit être recommandé lorsque l'identification du toxique ne peut être réalisée. Des mesures plus efficaces doivent être prises afin de limiter l'utilisation illicite du produit.*

Détermination du paraquat (P) et du diquat (D) dans le sérum et l'urine par électrophorèse capillaire. Application à un cas d'intoxication au diquat

M. STIEVENART[1], L. HUMBERT[1], N. HOUDRET[1], D. MATHIEU[2], M. MATHIEU-NOLF[3], M. IMBENOTTE[4], M. LHERMITTE[1,4],

(1) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire,

(2) Urgence Respiratoire et Réanimation Médicale,

(3) Centre Antipoison CHRU 59045 Lille cedex,

(4) Laboratoire de Toxicologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques BP 83, 59006 Lille cedex.

L'électrophorèse capillaire a été utilisée pour doser les deux herbicides bipyridylés dans le sérum (S) et l'urine (U). La méthode a été appliquée à un cas d'intoxication aiguë et a permis de suivre l'évolution des concentrations de D au cours du traitement.

Les herbicides sont extraits du sérum en trois étapes successives: (i) à 1 mL de sérum, addition d'amitrole (A, standard interne), de sulfate d'ammonium et de chloroforme; (ii) récupération de la phase aqueuse et addition de phénol, (iii) récupération de la phase phénolique, addition d'éther et extraction par de l'eau. L'urine est extraite par le même protocole, sans addition de chloroforme étape (i). Après concentration de la phase aqueuse (50 µL), environ 14 nL sont injectés. La séparation est effectuée sur un capillaire (75 µm i.d., 500 mm) de silice fondue contenant un tampon phosphate 50 mM (pH 2,5). P, D et A sont séparés en 11 min., en appliquant un voltage de 18 kV (S) ou de 16 kV (U). La détection se fait à 200 nm. La limite de détection est de 13 (P) ou 17 ng/mL (D) dans le sérum et 25 ng/mL (P, D) dans l'urine. Les rendements pour P et D sont respectivement 53 % et 63 % (S) ([C]=20-4000 ng/mL) et 71 % et 59 % (U) ([C]=100-4000 ng/mL).

Après ingestion d'un verre de Réglone® (environ 12 g de D), une femme de 32 ans est admise en réanimation. Elle est consciente, oligoanurique et présente une acidose métabolique. La radiographie de thorax est normale. Les concentrations de diquat S et U sont 10,6 et 159 mg/L. La patiente a bénéficié d'un lavage gastrique, puis administration de terre à foulon, de diurétiques ainsi que d'une hémoperfusion. L'évolution a été rapidement défavorable avec apparition d'une fibrose pulmonaire à J3, d'une insuffisance cardio-vasculaire majeure, malgré 3 hémoperfusions et l'utilisation d'amines pressives. Le suivi des concentrations de diquat a permis d'affirmer l'efficacité des hémoperfusions vis à vis de l'épuration de diquat, mais celle-ci a été insuffisante pour modifier l'évolution clinique.

Méthémoglobinémie et herbicides dérivés de l'urée

A. TURCANT[1], P. HARRY[2], A. RENAULT[3], A. CAILLEUX[1], P. ALLAIN[1],

(1) Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie,

(2) Centre Antipoison, CHU ANGERS 49033,

(3) Réanimation Médicale, CHU BREST 29100.

Les herbicides dérivés de l'urée, dont le diuron est le chef de file, sont considérés comme peu toxiques pour l'homme. Nous rapportons 9 cas d'intoxications volontaires documentés par analyse plasmatique.

Observations *- Dans 8 cas (7 diuron, 1 isoproturon), aucune perturbation hématologique n'a été observée et les signes toxiques, surtout digestifs avec acidose lactique, étaient rapportés à la toxicité des autres produits ingérés : glyphosate (n=2), aminotriazole (n=3), bromacile, terbuthylazine, métaldéhyde (n=1). Le 9ème cas est une intoxication par environ 125 g de métobromuron (Patoran®). Le patient, 36 ans, éthylique, présente une cyanose grise généralisée (méthémoglobinémie >80 %) et des vomissements. Le traitement comporte : bleu de méthylène (2 mg/kg), vitamine C (3 g/j). La méthémoglobinémie décroit rapidement vers 25 %, persiste jusqu'à J4 où une hémolyse est observée puis décroit lentement pour disparaître à J11.* ***Analyses*** *- Les analyses du plasma et des urines sont effectuées par chromatographie en phase liquide couplée soit à un détecteur UV à barrette de diodes soit à un spectromètre de masse.* ***Résultats*** *- Les concentrations plasmatiques observées sont : diuron (0,2 à 36 mg/L), isoproturon (59 mg/L) et métobromuron (5 mg/L). Dans ce cas, 3 métabolites, notamment la bromoacétanilide, ont pu être identifiés.* ***Discussion*** *- Les intoxications par diuron et isoproturon ne semblent pas induire de méthémoglobinémie et seulement quelques cas ont été décrits après ingestion de monolinuron ou de métobromuron. Une surveillance clinico-biologique est recommandée pour confirmer ces observations. Des hypothèses sont émises pour expliquer ces différences : 1) une voie métabolique spécifique pour les urées substituées par un groupement -OCH_3 sur l'azote terminal conduirait préférentiellement aux métabolites de type aniline. 2) les dérivés hydroxylamines des anilines parasubstituées auraient un pouvoir oxydant du fer plus important que les anilines disubstituées. 3) les dérivés acétylés pourraient avoir une action directe.*

Analyse par CPG-SM et RMN ^{1}H d'un cas d'intoxication par l'éthanol et l'acetaldehyde révélant le métaldehyde

B. CARTIGNY[1], J.P. GOULLÉ[2], N. AZAROUAL[3], M. IMBENOTTE[4], G. GHARIOS[2], G. VERMEERSCH[3], M. LHERMITTE[1,4],

(1) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Hôpital Albert Calmette, CHRU, 59045 Lille,

(2) Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, Centre Hospitalier, BP 24, 76083 Le Havre,

(3) Laboratoire de Physique, ESA CNRS 8009, Laboratoire d'Application RMN Lille 2, BP 83, 59006 Lille,

(4) Laboratoire de Toxicologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, BP 83, 59006 Lille.

Un adulte de 40 ans, dépressif et alcoolique, ayant déjà fait plusieurs tentatives d'autolyse est retrouvé mort. L'examen du corps révèle un décès par oedème aigü du poumon, vraisemblablement par intoxication exogène. Seul un échantillon de sang est prélevé en post-mortem. Les analyses toxicologiques montrent une concentration thérapeutique de desméthyldiazépam (0,63 mg/L) et la présence de naproxène.

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse sur la fraction espace de tête de l'échantillon, mettent en évidence une quantité non négligeable d'éthanol à 2,64 g/L (57,4 mmol/L), mais surtout une grande quantité d'acétaldéhyde (éthanal) à 490 mg/L (11,1 mmol/L). Une telle quantité d'acétaldéhyde sanguin est exceptionnelle ; elle correspond à dix fois la plus haute valeur trouvée publiée dans un cas d'intoxication à l'éthanol et au disulfiram en 1992. La teneur élevée en acétaldéhyde pose le problème de l'origine exogène de ce composé.

Cette présence a été confirmée par l'analyse en RMN ^{1}H pratiquée sur la fraction espace de tête de l'échantillon. Sur le spectre, des signaux inconnus ont pu être attribués au tétramère de l'acétaldéhyde : le métaldéhyde. En fait, les possibilités d'interconversion entre les formes monomérique et polymériques de l'acétaldéhyde après chauffage et la disponibilité plus répandue du métaldéhyde (plaquettes de "méta"), suggèrent l'ingestion de cette substance.

Un cas d'intoxication grave par carbofuran

J.P. GOULLÉ[1], C. LACROIX[1], A. BOYER[2], M. PINSARD[2], J.P. LEROY[3], J.M. DROY[3],

(1) Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, Groupe Hospitalier, B.P. 24 - 76083 Le Havre,

(2) Département d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier, B.P. 219, 76202 Dieppe,

(3) Toxicologie Clinique et Toxicovigilance, Centre Hospitalier Universitaire, 1, rue de Germont, 76031 Rouen.

Une femme de 35 ans aux antécédents dépressifs, est hospitalisée après ingestion volontaire d'un insecticide : le CURATER®. Ce produit contient 5 % de carbofuran, substance de type carbamate, dotée de propriétés anticholinestérasiques. La malade est découverte par son entourage en crise convulsive généralisée. Lors de l'admission à l'hôpital, elle est en détresse respiratoire et doit être intubée en urgence (coma – score glasgow à 3). Le tableau clinique est dominé par un syndrome nicotinique avec des myoclonies diffuses et une encéphalopathie convulsivante. Les cholinestérases plas-

matiques sont diminuées : 2139 UI/L (N : 4300 - 11200 UI/L). Le dosage du carbofuran réalisé dans le sérum par chromatographie en phase liquide couplée à une détection par barrette de diodes montre des concentrations respectives à 4,7 mg/L et à 3,0 mg/L lors de l'admission et à J1. L'évolution d'abord marquée par la reprise de convulsions généralisées est ensuite favorable. A J2 l'ensemble du tableau cholinergique a disparu.
Les résultats sont discutés à la lumière des rares observations de la littérature documentées par un dosage de carbofuran.

De la Bouillie Bordelaise... au carbofuran. A propos d'un cas médico-légal : l'intérêt de l'analyse

V. DUMESTRE-TOULET[1], D. CARASSOU[2], S. GROMB[3],

(1) Laboratoire BIOffice, 33370 ARTIGUES PRES BORDEAUX,

(2) Médecin légiste, 40100 DAX,

(3) Unité de Médecine Légale CHU, 33000 BORDEAUX.

Un ouvrier viticole de 34 ans est découvert décédé dans son lit. Au pied du lit est retrouvée une bouteille d'eau minérale et une crème glacée contenant des cristaux bleus, rappelant le sulfate de cuivre (bouillie Bordelaise) qu'il utilise pour sulfater les vignes. L'enquête de Gendarmerie s'oriente vers un suicide au sulfate de cuivre. Une autopsie est pratiquée 3 jours après. Le médecin-légiste note un écoulement buccal blanc spumeux, une congestion pulmonaire intense, une abrasion de la muqueuse gastrique et un contenu gastrique odorant et de couleur bleue. Le magistrat en charge de l'affaire ordonne de pratiquer une alcoolémie et un dosage sanguin de cuivre à partir du sang, de la bile, du contenu gastrique et des urines prélevés lors de l'autopsie. ***Résultats*** *: Ces dosages sont réalisés en CPG/" head-space " pour l'alcool et en ICP/SM pour le cuivre: les résultats sont négatifs pour l'alcool et physiologiques pour le cuivre. Après accord du magistrat, des recherches complémentaires sont pratiquées par CLHP/DAD et CPG/SM. Le carbofuran, pesticide de la famille des carbamates, est mis en évidence dans les différents prélèvements. Le dosage est réalisé en présence d'hexapropymate (étalon interne), extraction en milieu alcalin par le mélange chloroforme/isopropanol/n heptane (33/17/50, v/v/v), séparation sur une colonne capillaire de type apolaire et quantification à partir des ions spécifiques du carbofuran (m/z 164, 149) et de l'hexapropymate (m/z 81, 99). Les résultats objectivent un taux de 4603 ng/ml dans le sang, 1817 ng/ml dans les urines, 480 ng/ml dans la bile et supérieur à 10 µg/ml dans le contenu gastrique. Le carbofuran est mis en évidence dans la bouteille d'eau et la crème glacée.* ***Discussion*** *: Le carbofuran est utilisé comme insecticide et nématocide. C'est un anticholinestérasique. Bien que communément utilisé en agriculture, peu de cas d'intoxication létale par ingestion sont rapportés dans la littérature. Le carbofuran est commercialisé en France sous le nom de CURATER®. Il se présente sous la forme de cristaux colorés avec du bleu de Prusse, à l'origine de la confusion avec la bouillie bordelaise.*

Intoxication mortelle par la désormone : herbicide contenant du dichlorprop et 2-4D

C. GANIERE-MONTEIL[1], M.F. KERGUERIS[1], P. DESJARS[3], D. LAMIABLE[2], A. PINEAU[1], C. AZOULAY[1], M. BOURIN[1],

(1) Pharmacologie-Toxicologie, C.H.U. NANTES,

(2) Pharmacologie-Toxicologie, C.H.U. REIMS,

(3) Réanimation médicale C.H.U. NANTES.

Nous rapportons un cas d'intoxication mortelle par une quantité indéterminée de DESORMONE, un mélange d'herbicides contenant du dichlorprop (acide 2-(2,4-dichlorophénoxy) propionique) et du 2-4 D (acide 2,4-dichlorophénoxy acétique).
Le patient, un homme de 51 ans, est admis à l'hôpital dans un tableau clinique de coma réactif (score Glasgow 8), précédé de vomissements et céphalées. Son état se dégrade rapidement, associant hypotonie, aréflexie généralisée, myosis, score Glasgow 3, hyperthermie (39,9° C), tachycardie, instabilité hémodynamique, acidose métabolique (pH 7,2), insuffisance rénale avec rhabdomyolyse. Le scanner cérébral et la ponction lombaire ne montrent aucune anomalie. Le patient est décédé 40 heures après son admission à l'hôpital et 24 heures après son entrée en réanimation., Le décès est dû à des troubles du rythme cardiaque secondaires à une hyperkaliémie majeure (7,2 mmol/L). Le bilan toxicologique montre une alcoolémie à 1,9 g/L, une paracétamolémie à 16 mg/L. Le protocole général de recherche de toxiques a permis d'éliminer la présence de benzodiazépines, d'antidépresseurs tricycliques, de barbituriques, de salicylés, de phénothiazines et de carbamates. La recherche urinaire de drogues est négative.
Le screening chromatographique CLHP-DAD a montré dans le sang la présence de substances non reconnues par notre banque de médicaments. Le screening par

CPG-SM a permis d'identifier et de quantifier les 2 herbicides dans un échantillon de sang recueilli environ 24 heures après l'intoxication : dichlorprop = 175 mg/L, 2-4 D = 377 mg/L.

Diagnostic du risque phytosanitaire en exploitations ou entreprises agricoles

Jack BERNON, ergonome - responsable du service prévention des risques professionnels,

Mutualité Sociale Agricole de l'Hérault, 34262 MONTPELLIER.

L'exposé présente le passage d'une politique de prévention du risque phytosanitaire axée sur le conseil à la personne, à une construction singulière des moyens de prévention dans chaque exploitation, dans chaque entreprise, orientée par des analyses ergonomiques du travail des applicateurs en situation de traitement.

Cette approche, sous forme d'intervention, repose sur une recherche des conditions de contamination. Elle permet de dégager les problèmes spécifiques de l'exploitation ou de l'entreprise liés à son organisation du travail, à ses structures et infrastructures, à son matériel et aux conditions d'organisation de sa maintenance, à ses sources d'information, aux caractéristiques de sa population d'applicateurs .... La méthodologie employée crée les conditions de débat avec les applicateurs, sans jugement, autour de leurs représentations du risque, en soulignant par exemple, les stratégies d'évitement de la contamination au travers de l'adoption de tel ou tel mode opératoire. Les observations sur le terrain permettent de mettre en évidence les limites des compromis opérés par les applicateurs pour satisfaire à la fois aux exigences du traitement, qualité, rapidité d'intervention, et aux moyens de protection utilisés pour tenir son corps à distance de la source de contamination.

Elles favorisent aussi l'accès à la compréhension des régulations (et parfois à quel prix pour leur santé) conduites par les applicateurs pour faire face aux impondérables, les dysfonctionnements qui surgissent en cours du travail.

Le diagnostic ainsi élaboré en fin d'intervention, insère la dimension santé au travail des applicateurs dans le raisonnement global de la lutte phytosanitaire sur l'exploitation agricole ou dans la conduite de la prestation phytosanitaire de l'entreprise de travaux agricoles.

Évaluation rétrospective de l'exposition aux pesticides dans les travaux viticoles : apport de la démarche ergotoxicologique

B. MOHAMMED-BRAHIM[1], I. BALDI[1], F. DANIELLOU[2], P. BROCHARD[1],

(1) Laboratoire Santé Travail Environnement,

(2) Laboratoire d'Ergonomie des Systèmes Complexes, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex.

Il est habituel qu'en présence de résultats ambigus, en particulier dans les études sur les effets à long terme de l'exposition professionnelle à des substances toxiques, les épidémiologistes invoquent à leur décharge la difficulté d'apprécier rétrospectivement les expositions. Notre hypothèse est que les outils utilisés, comme les surfaces traitées ou le tonnage consommé pour apprécier l'exposition aux pesticides par exemple, ou encore l'expertise d'hygiénistes pour confectionner les matrices emplois-expositions, ne font jamais référence au rôle des conditions d'exécution du travail dans la variabilité des expositions.

A cet effet nous avons mis en œuvre une approche qui intègre l'activité de travail pour l'estimation rétrospective de l'exposition aux pesticides au cours des traitements en viticulture dans une étude sur les effets neurologiques à long terme de ces substances. Des observations systématiques de l'activité ont permis de reconstituer des pratiques professionnelles particulières liées à des déterminants de nature structurelle ou organisationnelle, à l'expérience professionnelle et à la formation des opérateurs, etc. Des questionnaires ont permis de reconstituer le profil d'exposition de chacun des opérateurs inclus dans l'étude. Les expositions correspondantes ont été référencées à partir de méta-analyses de données préexistantes. Ce modèle qui a déjà permis de vérifier les hypothèses pathologiques émises par les épidémiologistes, est en cours de perfectionnement pour étudier la relation dose-réponse éventuelle.

Troubles neuro-comportementaux et expositions professionnelles prolongées aux pesticides

L. BALDI[1], B. MOHAMMED-BRAHIM[1], P. BROCHARD[1], L. FILLEUL[1], J.P. DREVET[2], C. FABRIGOULE[1], J.F. DARTIGUES[1],

(1) Laboratoire Santé Travail Environnement - Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement - Université Victor Segalen Bordeaux 2,

(2) MSA Gironde 33000 BORDEAUX.

Les effets à long terme des produits phytosanitaires, en particulier dans le cadre des expositions professionnelles prolongées, sont mal documentés. L'étude PHYTONER a pour objectif de rechercher une association entre l'exposition prolongée aux pesticides et l'existen-

ce de troubles neuro-comportementaux chez des ouvriers en activité dans le secteur viticole.
Trois groupes d'ouvriers affiliés à la Mutualité Sociale Agricole de Gironde : un groupe directement exposé, un groupe indirectement exposé, un groupe non exposé ont été interrogés concernant leurs expositions professionnelles. Leurs fonctions cognitives (mémoire, attention, abstraction,...) ont été évaluées à l'aide de tests validés. Par ailleurs diverses variables individuelles pouvant jouer un rôle de confusion ont été relevées (âge, sexe, niveau d'études, consommation d'alcool,...). Entre février 1997 et Août 1998, 917 sujets ont été inclus dans l'étude, dont 528 ouvriers directement exposés, 173 ouvriers indirectement exposés et 216 non exposés. Les résultats aux tests étaient très significativement associés à l'exposition professionnelle aux pesticides avec un gradient entre sujets directement et indirectement exposés, même après ajustement sur les différents facteurs de confusion (niveau d'études, âge, sexe, consommation d'alcool, dépression, expositions environnementales aux pesticides) pour les tests explorant les fonctions fines de la cognition : mémoire contrôlée, l'attention et l'abstraction. L'enquête PHYTONER met donc en évidence des altérations de certaines fonctions cognitives chez les ouvriers exposés professionnellement aux pesticides de manière prolongée, sans altération des fonctions motrices, même après prise en compte des principaux facteurs de confusion. Des études complémentaires devront être menées pour connaître l'histoire naturelle des troubles observés, la nature des molécules responsables, une éventuelle relation entre la dose et l'effet, les mécanismes toxicologiques impliqués.

Accidents lors de fumigations au bromure de méthyle. Résultats d'une enquête auprès des applicateurs

C. PRINCE[1], R. GARNIER[1], M.A. GINGOMARD[2],

(1) Consultation de Pathologie Professionnelle, Hôpital F. Widal,

(2) Mutualité Sociale Agricole (médecin conseiller technique national).

Objectifs *: Les objectifs de cette enquête étaient d'évaluer la fréquence et la gravité des contaminations professionnelles par le bromure de méthyle, d'en analyser les circonstances afin d'en améliorer la prévention.* ***Méthodes*** *: Le Laboratoire des denrées stockées nous a communiqué les listes des entreprises agréées pour l'utilisation du bromure de méthyle de 1992 et 1996, quel que soit leur régime d'affiliation. Toutes celles qui étaient contactables l'ont été ainsi que leur médecin du travail. Ce dernier devait proposer aux fumigateurs de remplir un questionnaire pour chaque incident ou accident leur étant survenu entre 1992 et 1996. Les résultats présentés ici sont le produit de l'étude de ces questionnaires ainsi que 12 cas d'intoxications vus en consultation de pathologie professionnelle à l'Hôpital F. Widal.* ***Résultats et discussion*** *: 237 salariés interrogés ont rapporté un ou plusieurs accidents dans 53 questionnaires. La fréquence est d'environ 5 accidents par an, entre 1992 et 1996. Elle est sous-estimée. Peu d'intoxications graves ont été notifiées : un cas de psychosyndrome organique, un cas de sub-OAP et deux cas de brûlures cutanées sévères. Il y a probablement une sous-notification due, en particulier, au fait que les salariés porteurs de lourdes séquelles ou décédés n'ont pas participé à l'enquête. L'analyse des circonstances met en évidence plusieurs points sensibles : (1) le matériel et en particulier la tuyauterie est relativement "fragile", (2) la mise au gaz est un moment à risque de l'opération, (3) le débâchage est un autre moment à risque de l'opération de fumigation, d'autant qu'il est parfois effectué par des personnes n'appartenant pas à l'entreprise de fumigation, (4) le port de masque à cartouche filtrante n'est pas adapté aux activités de fumigation, (5) les fumigateurs après plusieurs années d'exercice n'ont plus conscience de la toxicité du bromure de méthyle.* ***Conclusions*** *: Il nous paraît souhaitable (1) de former tous les fumigateurs, avant qu'ils ne commencent à appliquer, (2) de rendre obligatoire la répétition périodique du stage de formation, (3) de prohiber l'utilisation des masques à cartouche filtrante pour toute opération de fumigation (4) de rendre obligatoire le débâchage par l'entreprise prestataire de service.*

Réseau de toxicovigilance agricole : effets indésirables liés à la téfluthrine

J.M. LERAY, E. MARCOTULLIO, J.P. GRILLET, A. ADJEMIAN,

Mutualité Sociale Agricole 75008 PARIS.

Le réseau de toxicovigilance agricole a enregistré, de 1994 à 1999, une série de 44 observations mettant en cause des préparations de traitement de semences à base de téfluthrine associée à l'anthraquinone et à l'oxyquinoléate (Austral®, Force TS® ou à l'anthraquinone et au fludioxonil (Austral Plus®). La similitude des réactions présentées et les modalités d'exposition mettent en évidence des aspects cliniques enrichissant la description du syndrome facial subjectif (dysesthésie et irritation cutanée majorée par le contact avec l'eau, troubles de sensibilité thermique subjectifs, dysgueusie, atteintes fonctionnelles des muqueuses olfactives et gustatives). La répétition des modalités d'exposition attire l'attention sur le rôle des poussières comme vec-

teur des substances actives. Peu de cas révèlent une contamination par exposition au produit sous forme liquide avant son incorporation aux semences. L'examen des dossiers contribue à définir des cibles pour les différentes modalités de prévention collective, en priorité dans l'aménagement des process de travail lors de la mise en œuvre de cette préparation et des traitements mais aussi dans les différentes phases de leur (re)conditionnement et stockage. La prévention collective concerne également la manipulation à la ferme tant pour le traitement des semences (désormais autorisé) que lors de l'utilisation des semences déjà traitées pour l'emploi en plein champ. La prévention individuelle semble difficilement acceptable en raison des lourdes contraintes (masque filtrant, combinaison intégrale, gants pendant la totalité de la durée du traitement) qu'elle impose. Cette étude pose le problème du suivi des sujets présentant des manifestations répétées, en quelque sorte sujets sentinelles pour les autres salariés exposés aux semences traitées et ne présentant pas une symptomatologie aiguë ou subaiguë. Les populations susceptibles d'être touchées sont diverses : employés des stations de semences, ouvriers de silos et exploitants ou personnels manipulant des semences dans la phase préparatoire du semis. Enfin il resterait à apprécier l'impact sur l'écosystème de la diffusion de telles poussières.

Arsenicisme chronique : à propos d'un cas

A.M. BOURGEAIS[1], M. AVENEL-AUDRAN[1], A. LE BOUIL[2], C. BOUYX[1], J.L. VERRET[1], P. ALLAIN[2],

(1) Service de Dermatologie,

(2) Laboratoire de Pharmacologie- Toxicologie, CHU 49033 ANGERS.

Un homme de 75 ans, ancien ouvrier viticulteur, était hospitalisé pour une pigmentation cutanée diffuse avec des petites taches achromiques et des papules kératosiques palmaires, dans un contexte d'altération de l'état général et de neutropénie (PNN 690/mm³). Le diagnostic clinique d'arsenicisme chronique était confirmé par les dosages d'arsenic effectués par spectrométrie d'absorption atomique avec four graphite, dans le plasma et l'urine après une double extraction liquide-liquide permettant d'éliminer l'arsénobétaïne (1) et dans les phanères après minéralisation à l'acide nitrique.

Une enquête minutieuse permettait de retrouver des taux élevés d'arsenic dans le vin fabriqué et consommé en abondance par le patient, entre 0,5 et 7 mg/l selon les cuvées (N< 0,2), sans doute en raison d'une erreur de manipulation de Pyralesca®, fongicide à l'arsénite de sodium, utilisé pour le traitement de sa vigne. L'évolution après arrêt de l'intoxication montrait une baisse progressive des taux sanguins et urinaires de l'arsenic.

	plasma N<10µg/L	urine N<30µg/g creat	cheveux N<1µg/g	ongles N<1,5µg/g
Hospitalisation(J4)	26	1772	80	120
Domicile (1 mois)	60	4268		
6 sem. après arrêt	<10	480		
1 an après arrêt	<10	62		

L'arsenicisme chronique (2) est devenu une maladie rare, mais il faut savoir encore y penser. A côté de l'arsénite de sodium encore utilisé comme produit phytosanitaire, les sources d'exposition à l'arsenic en Europe sont aujourd'hui surtout industrielles, mais contrôlées. Le risque carcinogène de l'arsenic justifie une surveillance clinique prolongée des patients.

1- Le Bouil A et coll. Dosage de l'arsenic après séparation de l'arsénobétaïne Toxicorama *1997 ; 9 : 171-175.*

2- Schwartz RA Arsenic and the skin Int. J. Dermatol. *1997 ; 36 : 241-250.*

Les dermatoses dans le secteur de l'agriculture

C. GERAUT[1], D. TRIPODI[2], J.P. CURTES[2],

(1) C.H.R.U. Nantes,

(2) C.H.R.U. Rennes.

Il est difficile de déterminer précisément la prévalence des dermatites de contact chez les agriculteurs. Elle se trouve dans une échelle de 15 à 30 % selon les études épidémiologiques. Ueda A. rapporte que la prévalence des maladies de peau, dans le district rural japonais (3 717 habitants) représente 15 % du total de la population. Sur un groupe d'étude de 426 agriculteurs, Cellini A. (Italie) note des pathologies unguéales (16 %), des dermatites de contact des mains (12 %), des intoxications systémiques (6,8 %), des engelures (7 %), dermatites liées aux plantes irritantes (2,5 %). Pour Matsushita (Japon), les pesticides le plus souvent responsables sont le captafol (28,7 %), le sulfure (18,5 %), les phosphates organiques (18,1 %), les organo-chlorés (9,7 %). Les fongicides souvent responsables sont les phtalimides, les carbamates, le thiram, le benomyl. Les insecticides sont des phosphates organiques, des carbamates, des pyrethroïdes, les chlorates organiques. Les principaux herbicides sont des triazines, les ammonium quaternaires (paraquat), la toluidine, le metam sodium, les phytohormones (2,4D). Selon notre expérience les fongicides, les herbicides, les insecticides et les additifs alimentaires sont souvent

irritants et allergéniques, et particulièrement les agents germicides qui sont utilisés pour stériliser les machines à traire le lait, les poils des animaux, la salive, les pesticides dans leurs container et les additifs alimentaires (Ethoxyquin, Tylosin, Vit K3). L'exposition aux poussières détruit la barrière cutanée et les muqueuses et l'irritation fait le "lit" de l'eczéma. Ainsi, il faut améliorer la prévention primaire. Nous donnons le résultat du suivi de salariés sur 3 ans avec des ordonnances de prévention adaptées à la profession.

Allergologie et phytosanitaires : Recueil des données

C. AZUELOS,

Commission CNERAR et collaborateurs, 6 pl. HERVO 29300 QUIMPERLE. Tél : 02 98 39 04 38 - Fax: 02 98 39 00 26

***Le but du projet** est d'élaborer une observation médicale pour un dossier d'immunotoxicologie. Ces données pourront alors être exploitées à la recherche d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des risques "phytosanitaires et système immunitaire". Les objectifs spécifiques ont été fixés après la confrontation des besoins exprimés par des médecins allergologues, des représentants de la Mutualité Sociale Agricole et du Réseau National de Toxicovigilance Agricole, des responsables de centres de toxicovigilance et de pathologies professionnelles. Il s'agit de faire l'analyse de nos pratiques allergologiques rurales dans les problèmes de santé liés aux produits phytosanitaires ; découvrir et valider des repères ; répondre aux questions : qui fait quoi ? Quels tests ?*

***Matériel et méthodes** : la Commission Nationale d'Études et de Recherche en Allergologie Rurale a organisé aux journées parisiennes d'allergologie (janvier 1999), la première rencontre "Allergologie et monde rural". Un travail pluridisciplinaire des médecins concernés a permis de concevoir une Fiche d'Incident Allergologique (F.I.A.). Les allergologues " relais CNERAR " ont été sollicités dans chaque région pour réaliser une pré-enquête de terrain.*

***Résultats et discussion** : après dix mois, quelques appels aux "allergologues relais" ont été enregistrés. Aucune fiche d'incident allergologique n'a été remplie. Conclusion : la liste des allergologues "relais CNERAR" et la fiche d'incident allergologique sont actuellement nos seuls outils. L'utilisation d'un langage commun permettra des passerelles méthodologiques entre les différentes équipes. La définition de repères nous semble une étape indispensable.*

Étude du comportement biologique des dérivés de l'acide dithiocarboxylique radio-marqués

H. BELHADJ-TAHAR[1], Y. COULAIS[2], M. FABRE[1],

(1) Centre Antipoison,

(2) Médecine Nucléaire, CHU Purpan TOULOUSE.

L'acide 2-amino-1-cyclopentènedithiocarboxylique (ACDT), un dérivé de l'acide dithiocarboxylique, est connu pour son action fongicide liée à son fort pouvoir métalloprive (1). Depuis 10 ans, nous avons mené une étude pluridisciplinaire en développant un protocole de synthèse de dérivés de l'acide dithiocarboxylique suivi d'un marquage avec le technétium (Tc-99m) et d'une caractérisation en vue de les étudier chez le rat (2). ***Méthodes : a- chimique** : (i) synthèse de dérivés de l'acide dithiocarboxylique à partir de la cyclopentanone en présence d'ammoniac et de disulfure de carbone, (ii) marquage de ces molécules avec Tc-99m. Le marquage aboutit à la formation de complexes de coordination (chélateur-métal). Les molécules sont mises en incubation avec le pertechnétate de sodium en présence d'un réducteur ($SnCl_2$) et éventuellement d'un donneur d'azote (NaN3), (iii) caractérisation physico-chimique des molécules obtenues (spectroscopies IR, UV, RMN et RX)* ***b- biologique et pharmaco-toxicologique** : (i) étude de la distribution tissulaire chez le rat Whistar en dosant l'activité fixée sur un organe par rapport à l'activité injectée, (ii) caractérisation in vitro des molécules obtenues : liposolubilité par le coefficient de partage, fraction fixée aux protéines et fraction adsorbée par ultrafiltration à travers une membrane tristratifiée, distribution globulaire par comptage isotopique (iii) modélisation du tropisme de ces molécules en fonction de paramètres physico-chimiques et biologiques* in vitro *en appliquant la méthode de régressions multiples organe par organe.* ***Résultats** : 9 molécules dérivées de l'acide dithiocarboxylique, ont été suivies* in vivo *et leur comportement biologique a été modélisé. En général, les complexes neutres lipophiles ont un tropisme myocardique et une fixation pulmonaire et hépatique importante. Une corrélation significative a été retrouvée entre le taux de fixation myocardique et le taux d'adsorption membranaire ($p<0,001$), en relation avec une interaction complexe/membrane d'ordre polaire. Les complexes de caractère acido-basique ont une fixation rénale importante et précoce.*

Références :

1- Bordas B. et Coll., J. Org. Chem., 37, 1727-1730, 1972.

2- Belhadj-Tahar H. et Coll., Nucl. Med. Biol., 25, 65-70, 1998.

Étude de cas d'homicides par empoisonnement

MA. BELLIMAM, N. EL KARNI, T. BOUAYOUN, A. EL BOURI, A. STAMBOULI,

Laboratoire de Recherches et d'Analyses Techniques et Scientifiques (LARATES),

Gendarmerie Royale BP 6328, RABAT-INSTITUT CP 10101 - Maroc.

Dans le cadre des enquêtes judiciaires menées sur 56 cas d'intoxications intentionnelles, accidentelles et criminelles par des produits phytosanitaires, le larates s'est chargé de l'expertise chimique d'échantillons de nature diverse. Il s'agit principalement de restes de produits suspectés toxiques (n=30), de restes alimentaires (n=25) ainsi que de prélèvements (n=12) d'origine biologique (sang, urines, extraits gastriques, viscères...).

Après extraction adéquate des échantillons, les produits incriminés sont caractérisés au moyen de méthodes spectroscopiques et chromatographiques (RMN^{1}H et ^{13}C, CPG, CPG/SM, IR, FX).

Au total, 57 substances chimiques ont été décelées et dont l'essentiel (40) appartient aux différentes familles de pesticides : organophosphorés (23), carbamates (9), pyréthrinoïdes (2), organochlorés (2) et autres types (4). Le dichlorvos (7), le methyl-parathion (6) ainsi que le methomyl (5) sont les plus utilisés à cause de leur large disponibilité dans le commerce. Les autres produits incriminés sont d'origine naturelle (plantes toxiques : euphorbe et atractylis gummifera L.) et pharmaceutique (flunitrazépam et phénobarbital).

Enfin, la présente étude exposera quelques cas d'intoxications par des médicaments (flunitrazépam), plantes naturelles (latex d'euphorbe) et pesticides (malathion, alachlor, éthofumésate, promécarbe) avec un dépistage systématique en CPG/SM des principaux métabolites.

Intoxications animales par les rodenticides anticoagulants en France : à propos de la bromadiolone

X. HUGUET[1], P. BERNY[2], F. BURONFOSSE[1], X. PINEAU[1], G. LORGUE[1],

(1) CNITV,

(2) École Nationale Vétérinaire de Lyon, MARCY L'ÉTOILE, France.

Les appels reçus au CNITV (centre national d'informations toxicologiques vétérinaires) et au laboratoire de toxicologie de l'école nationale vétérinaire de Lyon ont été enregistrés de 1991 à 1996. Chaque appel est évalué par un toxicologue et enregistré sur une base de données spécifique.

Sur la période, 48998 cas ont été enregistrés. La plupart sont le fait de vétérinaires (83 %). Parmi ces cas, 10864 concernent des rodenticides. Les anticoagulants représentent 38 % de ces derniers et la bromadiolone a été suspectée dans 533 cas. En même temps, 9378 cas ont été transmis au laboratoire pour suspicion d'intoxication et la bromadiolone a été retrouvée dans 139 cas. Les anticoagulants représentent 16 % des cas d'intoxication confirmés au laboratoire, loin derrière les convulsivants. La plupart des intoxication surviennent en automne et sont associées à l'usage important de la bromadiolone contre le campagnol des champs. Les appels concernent le chien (73,2 %) et le chat (8,5 %). Les autres espèces domestiques représentent moins de 5 % des appels chacune. Au laboratoire, le chien représente seulement 28,5 % des cas et le chat 8,5 %. Par contre, les espèces sauvages sont intoxiquées de façon secondaire, par consommation de rongeurs intoxiqués. Chez le chien, les symptômes hémorragiques apparaissent 48-72 h après ingestion d'un appât, accompagnés de prostration et d'une augmentation du temps de Quick. Les hémorragies sont localisées esentiellement dans le tractus digestif alors que les études expérimentales évoquent surtout les hémorragies respiratoires.

Mise en évidence des inhibiteurs des cholinestérases dans des échantillons biologiques : de la clinique à l'analytique

P. BERNY, J. SINARDET, D. VEY,

Laboratoire de Toxicologie – ENVL BP 83, F-69280 MARCY L'ÉTOILE.

Le laboratoire de toxicologie de l'école vétérinaire de Lyon reçoit annuellement entre 1500 et 2000 échantillons biologiques d'animaux supposés intoxiqués. Parmi celles-ci, plus de la moitié mettent en cause des convulsivants au sens large. Les inhibiteurs des cholinestérases constituent la première source d'intoxication animale et leur mise en évidence dans un échantillon biologique apporte de précieux éléments diagnostiques au vétérinaire. Le laboratoire a développé une technique de chromatographie planaire haute performance qui assure la mise en évidence et le dosage de plus de 20 composés en routine. Elle associe une détection UV (220 ou 254 nm), la caractérisation du spectre UV en phase solide pour identification et, en confirmation, la mise en évidence de l'inhibition des cholinestérases sur plaque. Enfin, l'amélioration de la résolution analytique est obtenue par un système de gradient de polarité automatisé. Cette technique permet de confirmer rapidement une suspicion d'intoxication puisque 15 à 20 échantillons sont analysés en 2 heures.

A ce jour, le laboratoire a surtout développé cette tech-

nique pour les composés les plus toxiques (classés T+ ou T) et l'examen des cas permet de mettre en évidence l'importance des cas liés aux insecticides de sol, trop souvent déviés de leur usage réglementaire.

Toxicovigilance animale : exemple de surveillance des mortalités de pigeons par intoxication par le furathiocarbe

P. BERNY[1], T. BURONFOSSE[2], F. BURONFOSSE[2], F. LAMARQUE[3],

(1) Laboratoire de Toxicologie,

(2) Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires. ENVL. BP 83. 69280 MARCY L'ÉTOILE,

(3) Office National de la Chasse, Direction de la recherche et du développement. Saint Benoist. 78610 AUFFARGIS.

Depuis 1995, le CNITV et le Laboratoire de Toxicologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon effectuent, conjointement avec l'Office Nationale de la Chasse, une surveillance des mortalités de pigeons dans les zones d'utilisation d'une spécialité d'enrobage de semences à base de furathiocarbe.

Ce produit, commercialisé depuis 1993 pour le traitement insecticide de pois, a été suspect, dès la première année, d'être à l'origine de mortalités chez le pigeon et l'oie cendrée, dans les départements du nord-ouest de la France. Rapidement, NOVARTIS, producteur décide de mettre en place un groupe de toxicovigilance constitué de représentants de la firme, de l'Office National de la Chasse (réseau SAGIR), du Laboratoire de Toxicologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, de la Fédération départementale des chasseurs de la Somme et du Service régional de la protection des végétaux de Picardie. Un plan de surveillance est mis en place et des analyses systématiques lors de suspicions d'intoxication sont réalisées. Il a ainsi pu être confirmé un impact certain de l'utilisation du furathiocarbe sur les mortalités d'oiseaux. Le groupe de Toxicovigilance a alors mis en place des mesures pour diminuer cet effet néfaste (formation et informations aux agriculteurs, changement de coloration...), et surveiller d'autres populations à risque.

Intoxication mortelle par le lonpar®

JP. BLANCHET[1], A. TURCANT[2], P. HARRY[3], R. DURAND[1], P. ALLAIN[2],

(1) Urgences Médicales, CH BOURGES 18016,

(2) Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie,

(3) Centre Antipoison, CHU ANGERS 49033.

***Observation** : Un homme de 88 ans est trouvé inconscient avec près de lui un flacon vide de Lonpar® (500 ml) contenant de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D, 150 g/L), de l'acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique (MCPA, 175 g/L) et du clopyralid. A la prise en charge du SMUR, il est en coma aréactif (Glasgow 3), présente un myosis bilatéral, une pneumopathie d'inhalation. La pression artérielle systolique est à 80 mm Hg et le pouls à 90/min (rythme sinusal, QRS fins). Le patient est intubé, ventilé et reçoit un substitut de plasma (Plasmion®) et 200 mmoles de bicarbonates. Le bilan biologique, 2h après, montre : pH=7,43, CO_2T = 26 mM, alcoolémie = 0,9 g/L. Le patient est en état de choc. L'alcalinisation est poursuivie (900 mmoles de bicarbonates en 26h) et le pH urinaire passe de 6,5 à 8,5. Il reçoit 4 L de Plasmion®, 5 L de sérum albumine, une perfusion de dobutamine et d'adrénaline à fortes doses sous contrôle de la pression veineuse. Une oligoanurie est observée et la créatininémie s'élève à 278 µmol/L 18h après l'admission. La calcémie chute de 2,35 à 1,79 mM malgré l'adjonction de 5 g de $CaCl_2$ IV. Le patient décède à H26 d'une insuffisance rénale aigüe, d'une insuffisance cardiaque et d'asystolie. **Analyses** : Le screening toxicologique, sur des échantillons sanguin et urinaire, par chromatographie en phase liquide (CLHP) avec détection à barrette de diodes montre seulement la présence de 2,4 D et de MCPA. **Résultats** : Les concentrations plasmatiques de 2,4-D et de MCPA sont respectivement égales à 700 et 750 mg/L, à l'admission en réanimation, et à 370 et 340 mg/L au moment du décès. Les concentrations urinaires avant l'effondrement de la diurèse sont égales à 420 et 310 mg/L et sont équivalentes au moment du décès (440 et 310 mg/L). Ces valeurs très élevées permettent d'expliquer la gravité de l'état du patient et son décès malgré l'alcalinisation abondante effectuée et sont en accord avec les valeurs de la littérature décrites pour des cas mortels.*

Contribution à l'étude de l'évolution de certains paramètres toxicologiques lors de la conservation des prélèvements post-mortem

Y. BRAHAM, M. BEN DHIAB, M. ZERMNI, K. BOUZAIANE, S. CHEBILS, M.K. SOUGUIR, A. MILED,

CHU Farhat Hached. 4000 Sousse Tunisie.

L'étude porte sur la stabilité de quelques substances toxiques au cours de la conservation des produits biologiques prélevés en post-mortem. Le but du travail est de suivre les modifications subies par différentes substances chimiques impliquées dans la survenue d'une

mort toxique en fonction du temps (1, 5, 30, 60 jours), en fonction de la température (+ 4° C et -20° C) et selon le prélèvement biologique (sang, urine, contenu gastrique). L'objectif est de mieux connaître les concentrations des substances lors d'une expertise toxicologique. L'étude a concerné l'éthanol, le monoxyde de carbone fixé sur l'hémoglobine, le chloralose, le paracétamol, le phénobarbital et les métabolites cannabinoïdes urinaires. Indépendamment des substances toxiques, l'activité cholinestérasique a été étudiée.
Les graphiques chronologiques révèlent une stabilité du monoxyde de carbone à + 4° C et des toxiques à caractère acide (chloralose et paracétamol). Il existe une variation significative de l'activité des cholinestérases. Il semblerait que la réfrigération < + 4° C conviendrait le plus à une stabilité relative. Cette étude n'est pas exhaustive et devrait proposer pour chaque toxique la durée de conservation pour laquelle les résultats sont conformes aux concentrations de départ.

Intoxications par les carbamates insecticides chez le chien : étude épidémio-clinique des appels enregistrés au CNITV (1990-1998)

F. BURONFOSSE, T. BURONFOSSE, X. PINEAU, P. BERNY, G. LORGUE,

CNITV- École Vétérinaire de Lyon- BP 83- 69280 MARCY L'ÉTOILE.

Sur la période considérée, 64108 appels ont été enregistrés au CNITV, parmi lesquels 1885 sont des cas d'intoxication certaine par les insecticides carbamates chez le chien. Les appels sont enregistrés dans une base spécifique (Vtox®). L'évaluation de la relation causale est faite pour ne sélectionner que les cas d'intoxications confirmées. Grâce à cette base de données, il est possible d'effectuer des évaluations statistiques et épidémiologiques sur les toxiques, les demandeurs, les signes cliniques observés, le devenir ou l'origine des appels. Les composés les plus souvent incriminés sont le méthomyl, le méthiocarbe, l'aldicarbe et le carbofuran, qui représentent 90,8 % des intoxications certaines. Ces produits sont de puissants inhibiteurs des cholinestérases et les signes cliniques observés sont caractéristiques : muscariniques et nicotiniques de quelques minutes à quelques heures après l'ingestion. 94 % des appels proviennent de vétérinaires, sans doute du fait de la sévérité des troubles. Dans la moitié des cas, des renseignements sur le traitement à effectuer sont fournis. Le devenir des chiens est souvent défavorable (1,8 fois plus fréquent). Dans certains cas, après 24 h de récupération apparente, les animaux semblent parétiques (immobilité) et l'évolution est favorable sur une semaine. Certains troubles sont propres à certains composés. Ainsi, la mort subite et une entérite sont fréquentes avec l'aldicarbe, alors que les vomissements et la diarrhée sont rares avec le méthomyl. La faiblesse observée avec les carbamates n'est pas décrite dans la littérature, bien que certains cas de terrain la signalent . Le pronostic est toujours réservé.

Diagnostics analytique d'une acidose lactique

P. CHARLOT[1], A. TURCANT[2], I. BINELLI[3], C. BRUHAT[3], F. PARROT[4], D. PIETRIN[1], P. ALLAIN[2],

(1) Réanimation polyvalente, CH NIORT,

(2) Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie,

(3) Centre Antipoison, CHU ANGERS,

(4) Laboratoire Biochimie, CHU Pellegrin - BORDEAUX.

Observation *: Un homme de 52 ans, est trouvé inconscient à son domicile. Il est en coma profond (Glasgow 3) et présente une hypotension et un collapsus rapidement corrigé par le remplissage macromoléculaire. Le patient est intubé, ventilé. Le bilan biologique artériel est : pH 6,99, CO_2T 9 mmol/L, lactates 23 mmol/L, K 3 mmol/L, Na 144 mmol/L, glycémie 11 mmol/L, créatinine 133 µmol/L. L'alcoolémie est nulle. L'examen neurologique révèle des myoclonies et un syndrôme pyramidal bilatéral. L'hypothèse toxique est évoquée, un détergent ménager (alkyléthersulphate + isopropanol) étant trouvé à proximité du patient. Une insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est observée ainsi qu'une coagulopathie de consommation. Le coma, caractérisé par des ondes lentes, régresse progressivement en 8 jours. La fibroscopie digestive montre des ulcérations bulbaires nécrotiques. Le patient sort guéri à J21.* ***Analyses*** *: dépistage immunologique ; recherche de divers toxiques (méthanol, glycols, chloralose, organophosphorés) ; screening toxicologique par CLHP avec détection UV à barrette de diodes, par CPG couplée à un détecteur spécifique azote-phosphore ou à la spectrométrie de masse. Le dosage de glyphosate est effectué par chromatographie des acides aminés.* ***Résultats*** *: La recherche des toxiques divers est négative. Les analyses chromatographiques montrent la présence de nombreux produits dans le plasma : tétrazépam (0,5 mg/L), N-déméthyldiazépam (3,1 mg/L), N-déméthylclobazam (0,5 mg/L), venlafaxine et métabolite O-déméthylé, diuron (8 mg/L) et métabolites déméthyl (6,6 mg/L) et didéméthyl (2,4 mg/L), terbuthylazine (2,2 mg/L) et métabolite deséthyl (0,25 mg/L). Dans l'urine, la venlafaxine (120 mg/L), l'acébutolol, le cita-*

lopram et la chloroquine sont également détectés. Le glyphosate est présent dans le sang et l'urine à des concentrations très élevées (940 et 15630 µmol/L) ainsi que son métabolite, l'acide aminométhylphosphonique (195 et 125 µmol/L). Après recherche, la famille retrouve un flacon de desherbant "Mascotte" qui contient les 3 herbicides détectés ainsi qu'un sac de vieux médicaments.

Évaluation de l'exposition aux pesticides par analyse des cheveux

V. CIRIMELE, P. KINTZ, B.LUDES,

Institut de Médecine Légale, 11 rue Humann, 67085 Strasbourg France.

La recherche des pesticides dans les fluides biologiques tels que le sang ou les urines ne permet de mettre en évidence qu'une exposition récente (quelques heures à quelques jours). De même, le prélèvement d'atmosphère sur les lieux de travail n'autorise pas l'évaluation du degré d'exposition d'un organisme en pesticides car il ne tient pas compte des moyens de protections portés par les utilisateurs. Aujourd'hui, il n'existe pas de moyens d'évaluer l'imprégnation chronique en pesticides d'un organisme. En revanche, l'analyse des cheveux devrait permettre l'évaluation d'une exposition répétée car elle augmente de manière considérable la durée de détection des xénobiotiques. Les cheveux, incorporant lors de leur croissance les matières premières à partir de la microcirculation capillaire, piègent les xénobiotiques circulants dans leur trame protéique. Il sera alors possible de les mettre en évidence sur des périodes beaucoup plus longues (semaines, mois, années) en fonction de la longueur de la mèche (1 cm représente environ 1 mois de croissance).
Une procédure analytique a été développée pour l'identification et la quantification de 15 pesticides dans les cheveux. Les cheveux ont été prélevés chez des ouvriers de la terre (agriculteurs, viticulteurs, horticulteurs) et chez un agent d'entretion chargé de la desinsectisation, exposés à un ou plusieurs pesticides. Après décontamination, les cheveux ont été coupés en segments courts et incubés dans du méthanol, une nuit à 45° C. Après évaporation du solvant, l'extrait sec a été repris par du méthanol et injecté dans un système chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le détecteur de masse a été utilisé en impact électronique et en ionisation chimique négative (gaz réactant : méthane). La recherche systématique des 15 composés dans les cheveux prélevés avant la période d'utilisation des pesticides s'est avérée négative. Après la période d'utilisation des pesticides, 14 échantillons se sont révélés positifs pour 9 composés différents, soit le diazinon (4,46 ng/mg), le chlorpyriphos (7,97 ng/mg), le diuron (3,46 à 4,61 ng/mg), la vinchlozoline (0,17 à 1,12 ng/mg), l'endosulfan (2,01 ng/mg), le fénoxycarbe (1,65 ng/mg), le folpel (60,96 ng/mg), le méthylparathion (0,05 ng/mg) et la simazine (0,06 ng/mg).

Séparation de pesticides organophosphorés, carbamates et pyréthrinoïdes par CLHP sur colonnes Satisfaction® RP 18 AB et C8 Plus

Ph. DALLET, L. LABAT, E. KUMMER, C. BOYER, JP. DUBOST,

Laboratoire de Chimie Analytique, UFR Sciences Pharmaceutiques, Université Victor Segalen, 3 place de la Victoire, 33076 Bordeaux cedex, France.

Les organophosphorés (OPH), les carbamates (CAR) et les pyréthrinoïdes (PYR) sont des insecticides très largement utilisés en raison d'une écotoxicité relativement limitée. Cependant ils présentent tous, principalement les organophosphorés, une toxicité aiguë importante pour l'homme qui les rend responsables de près de la moitié des intoxications dues à des produits agricoles (statistiques du centre antipoison de Bordeaux sur les cinq dernières années). Afin de pouvoir apporter une aide à l'identification de ces produits, nous avons comparé les performances de deux nouvelles colonnes en phase inverse RP 18 et RP 8 pour la séparation par CLHP d'insecticides : 10 OPH, 12 CAR et 7 PYR.
Chaque classe de pesticides est analysée en solution dans la phase mobile à des concentrations de l'ordre de 10 ppm (CAR) et de 100 ppm (OPH et PYR) sur des colonnes Satisfaction® RP18 AB et C8 Plus (150 mm x 4,6 mm, 120 A°, 5 µm). L'utilisation d'une phase mobile acétonitrile/eau en mode isocratique (75/25, v/v) permet la séparation des OPH. Des gradients méthanol(M)/eau et acétonitrile(A)/eau sont nécessaires pour séparer les PYR et les CAR (PYR sur RP18 : 0 min 80 % M, 15 min 80 % M, 30 min 90 % M ; PYR sur C8 : 0 min 78 % M, 17 min 78 % M, 23 min 90 % M ; CAR sur RP18 : 0 min 40 % A, 3,5 min 40 % A, 10,5 min 90 % A). Toutes ces molécules sont détectées en UV à 210 nm. Les durées d'analyse sont respectivement de 10, 12 et 34 min pour les OPH, les CAR et les PYR sur la colonne RP18, et de 9, 13,5 et 28 min. sur la colonne C8, avec un ordre d'élution identique de l'ensemble des pesticides. A l'exception des CAR sur la colonne C8, la résolution est satisfaisante pour la majorité des composés (Rs ≥ 1). Les phases C8 et RP18 donnent des résultats comparables pour les OPH. Les temps de rétention élevés observés pour les PYR sur les deux colonnes s'expliquent par le caractère très lipophile de ces molécules. La colonne C8 conduit à une meilleure

résolution et à un temps d'analyse plus court. Seule la phase RP18 permet de séparer les 12 CAR dans des conditions chromatographiques acceptables.

Hyperamylasémie au cours d'intoxications aiguës par des préparations herbicides contenant du glyphosate : 9 cas

D. DJEBBAR, D. CHATAIGNER, D. GARNIER, G. LAGIER,

Centre Antipoison, Hôpital Fernand Widal, PARIS.

Les intoxications humaines graves par ingestion d'herbicide à base de glyphosate sont responsables de lésions caustiques, de troubles hémodynamiques, d'une altération de la conscience, d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale. Le pouvoir irritant des préparations commerciales, qui contiennent un sel d'isopropylamine du glyphosate et une polyoxyéthylèneamine, joue probablement un rôle majeur dans le tableau observé. Une hyperamylasémie a parfois été rapportée, sans que son origine et sa cause aient été recherchées.

Dans 9 cas d'intoxication aiguë notifiés au Centre Antipoison de Paris, une élévation de l'amylasémie a été constatée. Les valeurs maximales étaient comprises entre 2 et 20 fois la normale, 4 heures à 12 jours après l'ingestion. La lipasémie a été mesurée dans 5 cas, elle était modérément augmentée (1,3 à 4 N) dans 3 d'entre eux. Dans 1 des 2 cas où un scanner abdominal a été réalisé, celui-ci montrait un œdème de la tête du pancréas. Ces anomalies sont en faveur de l'origine pancréatique de l'hyperamylasémie. Le mécanisme de cette atteinte est inconnu. Des lésions caustiques duodéno-jéjunales pourraient suffire à l'expliquer. Les 9 intoxiqués avaient des troubles digestifs intenses. La fibroscopie oesogastrique, réalisée dans 7 cas, 5 heures à 3 jours après l'ingestion, objectivait une atteinte de stade I ou II. Dans 4 cas, sont survenus ensuite des signes cliniques et biologiques évocateurs de la constitution de lésions caustiques intestinales, qui ont été confirmées par un transit du grêle et/ou une coloscopie dans 2 cas.

Anti-parasitaires vétérinaires à usage externe a base de diazinon (Dimpylate) : étude multicentrique

M. FABRE, C. CABOT, H. BELHADJ,

Centre Antipoison (CAP), Centre de Toxicovigilance de Toulouse.

Une alerte du 11/07/1999 du CAP de Toulouse auprès de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), déclenchée à partir de 2 observations d'intoxications par le diazinon dont une mortelle chez un enfant, a abouti, le 22/09/1999, à l'interdiction de mise sur le marché de 9 spécialités vétérinaires anti-parasitaires à usage externe à base de diazinon (dimpylate). Une étude multicentrique a été réalisée secondairement pour faire le point sur les risques des ces produits. ***Méthode*** *: 5 CAP et 1 Centre de Toxicologie Vétérinaire ont recensé leurs observations sur une période de 1 à 5 ans.* ***Résultats*** *: 46 cas (45 intoxications humaines, 23 hommes et 22 femmes, 1 cas d'animal) ont été rapportés. 2/3 des cas concernent des enfants. 7 produits sont en cause : Readigal (67 %), Dympigal, Diazinon, Dimpylate (20 %), Diazidip, Gifadal, Friskies (13 %). Dans 83 % des cas, il s'agissait d'une préparation liquide concentrée. Les circonstances étaient accidentelles (91 % des cas dont 15 % d'erreurs thérapeutiques), volontaires (9 %). Dans 91 % des cas, la voie orale était concernée. La quantité ingérée, précisée dans 55 % des cas, allait d'une simple contamination à 100 ml. Les symptômes, présents dans 62 % des cas, étaient digestifs (51 %), avec notamment des vomissements (42 %). Le délai d'apparition des signes était de 1 h dans 20 % des cas. L'hospitalisation (58 % des cas) a duré de 12 h à 6 j. Le traitement a comporté de l'atropine (n=2) et le pralidoxime (n=1). Le dosage des cholinestérases était pratiqué dans 27 % des cas et l'activité était abaissée chez 19 % des hospitalisés. La guérison est observée dans la majorité des cas mais 1 décès est recensé.* ***Conclusion*** *: La toxicité du Readigal lotion anti-parasitaire, impliqué le plus fréquemment dans ces intoxications est liée au diazinon mais aussi aux excipients (camphre 5g/100ml, hydrocarbures aromatiques 85ml/100ml) qui exposent aux risques de convulsions et de pneumopathie . Ce produit n'est plus commercialisé depuis mars 1999. Ce retrait est bien fondé en raison du risque léthal par ingestion et du grand nombre d'erreurs thérapeutiques, particulièrement chez l'enfant, malgré l'existence d'un bouchon de sécurité.*

Dosages plasmatiques de lindane au cours d'un cas d'intoxication humaine

R. GARNIER[1], G.LACHATRE[2], R. JOGUET[3] G.LAGIER[1],

(1) Centre Antipoison de Paris, Hôpital Fernand Widal

(2) Service de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Limoges,

(3) Service de Médecine interne, CHD Félix Guyon, St Denis, La Réunion.

Plusieurs centaines de cas d'intoxication aiguë par le lindane sont publiés. Ces observations sont rarement

documentées par des dosages plasmatiques et une évaluation de la cinétique plasmatique d'élimination est exceptionnellement effectuée. ***Observation*** *: Une femme de 35 ans est prise en charge par les secours médicalisés pour une crise convulsive tonico-clonique généralisée. Elle est traitée symptomatiquement par l'administration de diazépam. A l'arrivée en milieu hospitalier, elle est agitée et confuse. Le bilan biologique ne révèle pas d'anomalie et, en particulier, l'activité de la CPK est normale (164 UI/L). Le lendemain elle s'est élevée à 4000 UI/L ; elle est de 20.000 UI/L le surlendemain et culmine à 41.500 UI/L, 3 jours après la prise. Cette rhabdomyolyse ne s'accompagne pas d'altération de la fonction rénale. Au cours des premiers jours d'hospitalisation les convulsions n'ont pas récidivé, la malade a rapidement retrouvé un niveau de conscience normal. C'est seulement le troisième jour qu'elle indique que la crise initiale est survenue quelques dizaines de minutes après l'ingestion d'une quantité indéterminée d'une poudre insecticide contenant 90 % de lindane. Des dosages plasmatiques de l'insecticide sont effectués par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons 109, 115, 130, 140 et 144 heures après l'heure supposée de la prise. Les concentrations mesurées sont respectivement de 94, 99, 83, 82 et 83 µg/L.*

Discussion *: Les concentrations plasmatiques mesurées plusieurs jours après la prise de lindane sont beaucoup plus élevées que celles habituellement rapportées dans la population générale (< 5 µg/L) et même que celles à partir desquelles des anomalies électroencéphalographiques sont décelables chez les travailleurs exposés (20 µg/L). Elles sont plus faibles que celles mesurées au décours immédiat d'épisodes convulsifs (> 130 µg/L). Dans le cas présenté, l'élimination du lindane est plus lente que celles rapportées dans les 3 autres cas publiés, mais dans notre observation, tous les prélèvements sanguins ont été effectués tardivement.*

Toxicité des préparations insecticides à base de fipronil - A propos de 81 cas notifiés au Centre Antipoison de Paris

A. GASMI, D. CHATAIGNER, R. GARNIER, G. LAGIER,

Centre Antipoison de Paris. Hôpital Fernand Widal.

Le fipronil est un insecticide mis sur le marché français en 1994. Il agit par inhibition non compétitive du récepteur GABA. Chez le rat, l'administration orale d'une dose supérieure à 50 mg/kg provoque des convulsions. Il n'y a pas de donnée publiée sur la toxicité du fipronil chez l'homme.

Malades et méthodes *: Étude rétrospective de 81 cas d'exposition à des préparations à base de fipronil, notifiés au Centre Antipoison de Paris entre décembre 1994 et juillet 1999.*

Résultats *: Les produits impliqués sont des antiparasitaires vétérinaires (57 cas) et des insecticides professionnels (17 cas) ou domestiques (7 cas). Ce sont des poudres, des gels ou des solutions dans des solvants organiques ; leurs présentations sont telles que la prise d'une forte dose est improbable. Les intoxiqués sont 40 adultes, 36 enfants et 5 animaux. Les expositions sont domestiques dans 70 cas, professionnelles dans 9 cas et volontaires dans 2. Il s'agit d'ingestions dans 33 cas, d'inhalations dans 23, de projections oculaires dans 20 et de contaminations cutanées dans 11. Une symptomatologie imputable à l'insecticide n'est présente que dans 29 cas ; elle est bénigne et transitoire dans 27 : irritation oculaire (16), douleurs oropharyngées (5), vomissements (3), céphalées (3), vertiges (3), douleurs abdominales (2), toux (1), somnolence (1); la plupart de ces symptômes peuvent être expliqués par l'effet irritant et dépresseur du SNC du solvant de la solution. Des symptômes graves ont été observés chez 2 chats, après une application cutanée suivie de léchage : tremblements et convulsions d'évolution favorable en 20 et 24 h après traitement par diazépam.*

Discussion *: Au vu du mécanisme d'action du fipronil, des convulsions sont attendues en cas d'intoxication massive. La symptomatologie observée dans cette série est généralement bénigne. Cette absence de gravité est liée au fait que les contaminations sont habituellement faibles. La présentation des spécialités actuellement commercialisées prévient le risque d'absorption massive.*

Brûlures cutanées au manèbe

F. GROSSENBACHER[1], M.O. RAMBOURG SCHEPENS[1], P. BERNARD[2], M. BUFFET[1],

(1) Centre de Toxicovigilance, CHU Reims (France),

(2) Service de Dermatologie, CHU Reims (France).

La manipulation de manèbe par un jeune agriculteur de 16 ans, porteur d' une acné (traité par Cutacnyl® : peroxyde de benzoyle), a provoqué des lésions cutanées à type de brûlures du deuxième degré superficiel, sur les parties découvertes non protégées et non décontaminées, apparues 6 heures après l'exposition, nécessitant une prise en charge dermatologique hospitalière.

Un traitement par pommade de Dalibour et cérât de Galien avec antibiothérapie (mynocine) a permis une évolution favorable.

L'association manèbe et Cutacnyl® utilisée par ce jeune homme a été délétère, entraînant de spectaculaires lésions cutanées, avec présence d'un érythème avec vésicules des parties découvertes, siégeant à la

face, au cou, aux avants-bras, aux mains ainsi qu'aux cuisses et aux chevilles ; il n'a pas été retrouvé d'irritation oculaire.
Le manèbe est un fongicide de la famille des dithiocarbamates, contenant un atome métallique, particulièrement irritant pour la peau et les muqueuses. Des dermites irritatives ou allergiques, des réactions de photosensibilisation peuvent survenir, certains dithiocarbamates étant fortement sensibilisants.
Il apparait a posteriori que l'utilisation s'est faite sans moyens de protection individuelle et sans décontamination, par temps très ensoleillé, ce qui a pu exacerber les effets irritants du manèbe.

Paraquat - diquat : revue analytique application à la toxicologie hospitalière

M.F. KERGUERIS, Commission Hospitalière de la SFTA,

Laboratoire Pharmacologie, C.H.U. NANTES.

L'intoxication par le Paraquat (P) et le Diquat (D), est rare et potentiellement mortelle. Nous basant sur la revue de la littérature, notre objectif est de proposer des méthodes de recherche et de dosage, simples et rapides, les mieux adaptées à la Toxicologie Hospitalière d'Urgence.
A ce jour l'approche dans les milieux biologiques est variée faisant intervenir la spectrophotométrie simple ou dérivée, la chromatographie CLHP ou CPG, la RIA, la RMN et l'électrophorèse capillaire. La recherche colorimétique dans les urines et le liquide gastrique basée sur la réduction par la dithionite en milieu alcalin est simple et sensible. La quantification de ces herbicides nécessite une préparation préalable de l'échantillon biologique, extraction depuis le plasma par appariement d'ion ou par extraction solide/liquide (Sep-Pack® C_{18}). La préparation rapide de l'échantillon par simple déprotéinisation est possible associée à l'CLHP mais également à la mesure en spectrophotométrie dérivée après réduction par la dithionite (20 min). La CPG nécessite une préparation longue, les méthodes RIA, RMN ou électrophorèse capillaire ne peuvent être réalisées que dans de très rares centres.
Conclusion : les méthodes de dosage utilisées en Toxicologie d'Urgence doivent être simples, rapides et suffisamment sensibles. Les différentes méthodes de dosages de P et D exposées sont discutées en ce sens.

Génotoxicité d'un herbicide (ISOPROTURON) : Les difficultés de son évaluation

V. KLES[1], V. FESSARD[1], C. VIGREUX[2], J.M. POUL[1],

(1) AFSSA-Fougères, Laboratoire des Médicaments Vétérinaires, 35133 JAVENE,

(2) Centre François Baclesse, Laboratoire Biochimie Clinique et Toxicologie Génétique, Route de Lion sur Mer, 14032 CAEN Cedex.

Une batterie comprenant plusieurs tests est nécessaire pour évaluer correctement le potentiel génotoxique de toute substance. L'isoproturon est une molécule largement utilisée, suspectée d'être un promoteur de tumeurs chez le rat (Hoshiya, 1993). Le but de cet essai était d'étudier ses propriétés mutagènes. Tous les tests in vitro *que nous avons entrepris sur des cellules CHO K1 (tests des comètes, du micronoyau et des aberrations chromosomiques), sans système d'activation métabolique, ont donné des résultats négatifs à des concentrations de 1 à 1000 µmol. Aucun essai avec un système d'activation métabolique n'a été mis en œuvre. Deux tests des comètes* in vivo *(réalisés sur des cellules de moelle osseuse de souris prélevées 1, 3, 7, 16, 24, 32 et 48 heures post-administration) ont également donné des résultats négatifs, les animaux ayant reçu 200 mg/kg de poids vif. Deux tests du micronoyau in vivo sur cellules de moelle osseuse de souris n'ont pas donné de résultats permettant de conclure, en raison d'une interférence apparente du solvant (huile de maïs). Ce produit avait déjà donné des résultats contradictoires avec le test du micronoyau* in vivo *(Behera et Bhunya, 1990 ; Gebel et al, 1997). Des études complémentaires devraient donc être conduites afin d'élucider cette discordance.*
Références :

Behera BC, Bhunya SP. "Genotoxic effect of isoproturon (herbicide) as revealed by three mammalian in vivo mutagenic bioassays", 1990, Indian Journal of Experimental Biology, 28 : 862-867.
Gebel T, Kevekordes S, Pav K, Edenharder R, Dunkelberg H. "In vivo genotoxicity of selected herbicides in the mouse bone marrow micronucleus test", 1997, Archives of Toxicology, 71 : 193-197.
Hoshiya T, Hasegawa R, Hakoi K, Ceri L, Ogiso T, Cabrel R, Ito N. "Enhancement by non-mutagenic pesticides of GST-P positive hepatic foci development initiated with diethylnitrosamine in the rat", 1993, Cancer Letter, 72 (1-2) : 59-64.

Canaux ioniques et récepteurs membranaires neuronaux d'insecte : cibles d'action des insecticides

B. LAPIED, V. RAYMOND, R. COURJARET, A. HAMON, M. PELHATE, B. HUE,

Laboratoire de Neurophysiologie, UPRES EA 2647,

Université d'Angers, 49045 ANGERS.

La plupart des insecticides utilisés à ce jour sont des composés neurotoxiques ayant pour principales cibles d'action chez l'insecte, les canaux ioniques dépendants du potentiel (canaux sodiques) impliqués dans la génèse de l'influx nerveux et les récepteurs chimio-dépendants, sensibles à différents neurotransmetteurs (acétylcholine, acide γ-aminobutyrique, glutamate), impliqués dans la communication nerveuse. L'utilisation des techniques électrophysiologiques développées et adaptées sur les principaux éléments cellulaires constituant le système nerveux central de la blatte Periplaneta americana *(axone géant, neurone isolé, synapse), a permis d'étudier le mode d'action précis de ces composés neurotoxiques. A l'heure actuelle, les trois grands groupes d'insecticides neurotoxiques chez l'insecte sont commercialisés. Les insecticides qui altèrent la propagation de l'influx nerveux tels que les pyréthrinoïdes, la deltaméthrine (Décis®), et les oxadiazines, le DCJW (Indoxacarb®), modifient les propriétés biophysiques des canaux sodiques dépendants du potentiel. D'autres agissent sur les récepteurs chimio-dépendants comme les nitrométhylènes, l'imidaclopride (Gaucho®) qui stimulent les récepteurs sensibles à l'acétylcholine ou les phénylpyrazoles, le fipronil (Goliath®) qui inhibent certains récepteurs de l'acide γ–aminobutyrique. Le développement de phénomènes de résistance, observés chez les insectes ravageurs, lié à l'utilisation intensive et prolongée des insecticides, oblige les industries phytosanitaires à mettre en œuvre de nouvelles stratégies. L'une d'entre elles correspond à l'isolement, la purification et le séquençage de neurotoxines anti-insectes extraites de venins de scorpions. Par génie génétique, des toxines recombinantes sont obtenues à partir de clônes d'ADN complémentaire, ouvrant ainsi la voie à une nouvelle stratégie de développement de biopesticides.*

Intoxications par organophosphores Centre Antipoison du MAROC (1991-1999)

A. MOUBARIK, R. SOULAYMANI, H. SEFIANI, M. MOUMNI,

Centre Antipoison du Maroc.

L'étude a retrouvé 792 cas d'intoxications par pesticides soit 23 % par rapport à toutes les autres intoxications (en deuxième position après les intoxications médicamenteuses 30 %). Les intoxications par organophosphorés (OP) représentent 47 % des intoxications par pesticides.

Il s'agit d'une intoxication survenant surtout chez le sujet jeune : 47 % chez l'adulte jeune de moins de 35 ans et 40 % chez l'enfant de moins de 15 ans. La majorité des patients sont de sexe féminin (52 %). Ces intoxications sont survenues de façon accidentelle dans 52 % des cas et de façon aiguë et unique (99 %). L'OP le plus souvent mis en cause est le dichlorvos (25 %) ; viennent ensuite le malathion (11 %) puis le diazinon (6 %) et le triazophos (6 %).

Il s'agit le plus souvent d'intoxication de gravité intermédiaire (score 2 de l'O.M.S.) (38 %) avec prédominance du syndrome muscarinique (28 %), et des signes d'atteinte centrale (30 %).

Le traitement a été instauré pour les patients présentant des signes spécifiques d'intoxication par OP (syndrome muscarinique ± syndrome nicotinique ± signes centraux ou cardiaques) soit dans 54 % des cas. Il est constitué du traitement antidotique spécifique (atropine, pralidoxime) et de soins intensifs pour les cas graves.

L'évolution a été favorable pour la majorité des patients (71 %) avec 3 % de décès.

L'intéressant pour nous dans cette étude a été d'évaluer les pesticides notamment OP les plus incriminés dans les intoxications au Maroc vu que ces produits sont très utilisés en agriculture et comme insecticide à domicile. Ceci a permis une classification adaptée à notre contexte marocain ce qui diffère quelque peu de la classification internationale.

Ingestion volontaire de 2,4-D et MCPP : à propos d'un décès

P. NISSE[1], V. COUPLET-COQUELLE[1], F. SAULNIER[2], M. MATHIEU-NOLF[1],

(1) Centre antipoison de Lille, CHRU de Lille,

(2) Réanimation médicale, CHRU de Lille.

Les ingestions volontaires de produits herbicides sont peu fréquentes mais graves avec un taux de mortalité élevé et ne sont pas l'apanage des seuls agriculteurs. Nous rapportons le décès d'un femme de 26 ans ayant ingéré volontairement 250 ml d'un herbicide contenant 25 g de 2,4-D et 100 g de MCPP. Lors de son admission 30 minutes après l'ingestion, elle présente une confusion, une mydriase bilatérale aréactive, des vomissements, des lésions cutanées péribuccales. Très rapidement, son état s'aggrave avec survenue d'un coma. La biologie retrouve une acidose métabolique (pH=7,17), des lactates à 450 mg/l et une hyperkaliémie (7,4 meq/l). La première fibroscopie oesogastrique retrouve des érosions hémorragiques oesophagiennes et fundiques. Malgré une prise en charge précoce (intubation, lavage gastrique abondant, charbon activé, duphalac), très rapidement apparaissent une hyperthermie et une défaillance multiviscérale avec insuffisance rénale organique (créatininémie = 102 mg/l - urée sanguine > 1,5 g/l), une rhabdomyolyse (CPK >

60 000 UI/l), une pancréatite (amylasémie > 1 600 UI/l) et une cytolyse hépatique. Une endoscopie bronchique retrouve un liquide hémorragique sur une muqueuse inflammatoire. L'évolution se complique secondairement d'une aplasie médullaire et d'une hypoxie réfractaire sous ventilation assistée avec FiO_2 à 100 %. En dépit des 3 séances d'hémodialyse, de l'admistration de monoxyde d'azote par voie inhalée, de transfusions sanguines, la patiente décède au 9ème jour. Les produits désherbants sont d'utilisation courante et commercialisés sous des formes très concentrées dans des emballages non sécurisés à un public ignorant l'extrême toxicité de ces produits. Il serait souhaitable que ces produits ne soient vendus que sous une forme diluée prêt à l'emploi ou remplacés par d'autres produits moins toxiques.

Intoxication par les pesticides: à propos d'un décès par ingestion de diquat

P. NISSE[1], D. MATHIEU[2], C. CEZARD[1], M. MATHIEU-NOLF[1],

(1) Centre antipoison de Lille, CHRU de Lille,

(2) Centre Hyperbare - Réanimation Médicale, CHRU de Lille.

De 1995 à 1998, 40 cas d'intoxications aiguës par les herbicides dérivés du bipyridylium ont été rapportés au centre antipoison de Lille. 7 patients (17,5 %) sont décédés.

Nous rapportons le dernier cas de suicide par ingestion d'une solution de 12 g de diquat par une femme de 32 ans. Très rapidement après l'ingestion, elle a présenté des nausées et des vomissements spontanés. La fibroscopie oesogastrique montre une inflammation et des lésions caustiques du tractus digestif; le duodénum n'a pu être exploré en raison d'une stase importante au niveau de l'estomac. Durant l'hospitalisation, la patiente a présenté une insuffisance rénale aiguë anurique (créatininémie = 299 µmol/l), une atteinte sévère des paramètres hépatiques (LDH = 2223 UI/l; TGO = 358 UI/l; TGP = 540 UI/l) et une fibrose pulmonaire bilatérale. Le traitement a consisté en une décontamination digestive précoce, l'administration de terre de Fuller, de séances d'hémodialyse et de ventilation assistée avec administration de monoxyde d'azote. L'évolution est marquée par l'apparition d'une hypoxie réfractaire et d'un choc cardiogénique conduisant au décès de la patiente. Dans notre expérience, les herbicides dérivés du bipyridylium sont la première cause de décès lors d'intoxications par les pesticides (avec 42 % des décès dus aux pesticides entre 1995 et 1998), et ce malgré l'utilisation de thérapeutiques plus innovantes. L'étude de nos 40 cas d'intoxication retrouve 4 décès (80 %) sur 5 tentatives de suicide, un décès sur 16 intoxications professionnelles (6,25 %) et 2 décès parmi les 19 cas d'intoxications accidentelles. Il serait souhaitable d'envisager le remplacement de ces herbicides par d'autres moins toxiques mais tout aussi efficaces.

Gravité des intoxications par les raticides antivitamine K concentrés

M.C. SALVATO[1], P. HARRY[1], V. DEROGIS[1], L. GAMELIN[1], PH. REMAUD[1], A.TURCAND[2],

(1) Centre antipoison (CAP),

(2) Laboratoire de toxicologie- CHU Angers.

Sur 354 intoxications par des raticides antivitamine K recensées par le CAP Angers en 9 ans, 55 (15 %) concernent les présentations liquides concentrées. ***Objectif*** *: Evaluer la gravité des intoxications par les produits liquides concentrés comparativement aux grains faiblement concentrés.* ***Méthode*** *: Exploitation informatique des dossiers du CAP.* ***Résultats*** *: Parmi les 75 patients ayant eu des symptômes, 41 (54 %) concernent les présentations liquides. L'analyse toxicologique a étayé les cas symptomatiques 54 fois. Les intoxications volontaires représentent 128/354 cas dont 50 concernent les liquides. La chlorophacinone est en cause dans 60 % des présentations liquides. Les troubles de la coagulation concernent 28 /55 cas des intoxications par les raticides liquides (50 %) versus 13 /288 cas d'ingestion de produits solides faiblement concentrés (4,5 %). Les hémorragies cliniques concernent 24 patients sur 354 et 20 d'entre eux avaient ingéré un raticide liquide concentré. Les hémorragies urinaires, cérébrales ou abdominales ne concernent que les liquides concentrés. L'hospitalisation a été réalisée dans 100 % des ingestions de raticides liquides versus 15 % des solides à faible concentration. La durée d'hospitalisation des intoxications par raticides liquides est de 11 ± 10 jours versus 0,6 ± 2 jours pour les produits à faible concentration. Des séquelles neurologiques ont été observées dans 2 cas d'ingestion de chlorophacinone liquide concentrée.* ***Conclusion*** *: Les raticides antivitaminiques K liquides concentrés à 0,25 %, notamment la chlorophacinone, sont responsables d'intoxications volontaires ou accidentelles plus graves ainsi que de séquelles et nécessitent des hospitalisations significativement plus prolongées que les ingestions de raticides en grains prétraités à faible concentration majoritairement bénignes. Cette présentation liquide a un coût médical important. Les raticides liquides concentrés posent un problème de santé publique suffisamment étayé pour que leur vente soit plus sévèrement réglementée.*