

[Extrait du mémoire « *Consommation de poisson et santé. Bienfaits d'une consommation de poisson et risques liés à l'exposition au méthylmercure* », présenté par Marie Grosman pour le Diplôme Universitaire *Maladies de la nutrition et diététique*, Rennes I, en septembre 2003, actualisé en janvier 2004].

Les effets du cation méthylmercure sur la santé

1. Toxicocinétique.

Le cation méthylmercure (MeHg) contenu dans la chair du poisson est absorbé à 95 % par le tractus gastro-intestinal. Dans le sang, il est transporté en grande partie (80 à 90 %) par les hématies. Il traverse aisément la barrière hémato-encéphalique par transport actif et se concentre alors dans le cerveau. De la même façon, le MeHg passe à travers la barrière fœto-placentaire, et atteint facilement le cerveau du fœtus : on estime qu'environ 10 % du MeHg absorbé par le fœtus est piégé dans son cerveau (Hirsch, Afssa, 2002).

Le cerveau constitue donc l'organe cible privilégié du MeHg : fixé aux fonctions thiolates des protéines, le mercure est alors piégé et va s'y accumuler.

Le MeHg passe aussi dans le lait maternel : la période de lactation est également une période d'accumulation du MeHg chez l'enfant, si la mère consomme des poissons contaminés.

2. Symptomatologie.

La toxicité du MeHg a été tragiquement illustrée par **l'intoxication massive des habitants du village de pêcheurs de la baie de Minamata, au Japon (1953-1956)**, qui avaient consommé des poissons contaminés par du mercure rejeté par une fabrique de plastique. Environ 2 000 intoxications seront reconnues, ayant entraîné des atteintes cérébrales évoquant des scléroses en plaque, des syndromes cérébelleux, et de très nombreux décès (Bouguerra, 1997). De graves atteintes fœtales furent observées, même en l'absence de symptômes chez la mère.



Photo W.Eugene Smith

Cette catastrophe sanitaire fut suivie d'une autre intoxication par consommation de poisson d'eau douce dans les années 60, à Niigata (Japon), puis d'un empoisonnement collectif en Irak, en 1971/72, dû cette fois à la consommation de graines traitées par un fongicide contenant un organomercuriel, ayant contaminé plus de 6 000 personnes et causé la mort de plus de 600 d'entre elles (Sigel et al, 1998).

2.1. Effets sur le fœtus et le nourrisson.

- **Indicateurs biologiques d'exposition fœtale.**

Chez le fœtus, l'exposition prénatale est évaluée grâce aux concentrations de MeHg dans le sang du **cordon**, le **méconium** et les **cheveux**.

La comparaison des taux de MeHg chez la mère et le fœtus montre que dans **les compartiments fœtaux** (sang du cordon, cheveux, méconium), **la concentration mercurielle est plus élevée que dans les fluides** (sang, lait) **maternels** : mesurer seulement le taux de mercure dans le sang maternel conduit à sous-estimer l'exposition du fœtus (Ramirez et al, 2000).

- **Exposition prénatale et imprégnation mercurielle du cerveau fœtal.**

Un indicateur fiable d'une exposition prénatale serait la **teneur en mercure du cerveau**.

Chez le Rat, une étude a montré que la concentration en mercure du cerveau de rats nouveau-nés était 1,4 fois plus élevée que celle des mères qui avaient été exposées à des doses modérées de MeHg durant la gestation (Sakamoto, 2002), confirmant ainsi le **phénomène d'accumulation du MeHg par le cerveau du fœtus**.

Chez l'enfant, des biopsies ne sont bien entendu pas envisageables. Cependant une recherche post-mortem de mercure dans le cerveau de nouveau-nés décédés peu après la naissance a montré une **très bonne corrélation entre les taux de mercure cérébraux et les taux de mercure capillaires des mères**, dans une **population exposée au MeHg car grande consommatrice de poissons**, celle des Seychelles (Cernichiari et al, 1995).

Une corrélation entre le taux de mercure dans les cheveux maternels, le taux de MeHg du cordon ombilical et la **consommation de poisson par la mère** a été observée dans une étude suédoise (Bjornberg et al, 2003).

Une étude américaine portant sur 1709 femmes, a permis d'estimer qu'environ 8 % des femmes américaines en âge de procréer (de 16 à 49 ans) ont dans leur sang des concentrations en MeHg supérieures à la dose de référence de l'E.P.A qui est de 5 µg/l, ce qui pourrait exposer la santé de leur fœtus (Schober et al, 2003) ; **la concentration mercurielle sanguine a été corrélée à la consommation de poisson**. Par extrapolation, on estime que 325 000 nouveau-nés seraient ainsi exposés chaque année aux USA (Lyman F, MNSBC news, 2003). Les scientifiques des Centers for Disease Control (CDC) avaient estimé dès 2001 que 10 % des femmes américaines en âge de procréer avaient des taux mercuriels sanguins qui exposeraient leur fœtus à des niveaux trop élevés de mercure et donc à des risques neurologiques si elles entamaient une grossesse (CDC, 2001).

Dans une autre étude américaine, c'est 89 % des 720 patients d'un médecin qui dépassent la recommandation de l'EPA, et 50 % qui présentent des taux sanguins 2 fois supérieurs à cette valeur ; parmi eux, des femmes en âge de procréer et des enfants (Hightower et al, 2003). **Les taux de mercure sanguin ont été corrélés à la consommation de poisson des patients**. Ils ont aussi été comparés à ceux de l'étude du CDC de 2001 : le taux mercuriel sanguin moyen des femmes est 10 fois supérieur au taux moyen mesuré par le CDC, et pour certains enfants, leur taux de mercure sanguin est plus de 40 fois supérieur au taux national moyen.

Le méthylmercure n'est pas le seul à atteindre le fœtus : une étude allemande a mis en évidence une association entre le taux de mercure dans le cerveau de jeunes enfants (morts-nés ou décédés de mort subite) ou de fœtus, et le nombre d'amalgames des mères (non-consommatrices de poisson) (Drasch et al, 1994). Dans ce cas, ce sont surtout les vapeurs de mercure émises par les amalgames qui passent dans le sang de la mère puis traversent le placenta. Aucune étude à notre connaissance n'a pris en compte la double exposition fœtale, celle des « plombages » maternels, et celle de sa consommation de poissons.

- **Effets sur le système nerveux.**

On sait depuis Minamata que le système nerveux (central et périphérique) du fœtus est particulièrement sensible aux effets du MeHg. Une exposition importante au MeHg pendant la grossesse, comme ce fut le cas à Minamata

et à Niigata, peut entraîner un retard mental, une ataxie cérébelleuse, une dysarthrie, une difformité ou une absence des membres, une hyperkinésie, des retards psychomoteurs et staturo-pondéraux, une hypersalivation, un strabisme, des troubles de la vue, même en l'absence de tout symptôme chez la mère.

Le fœtus est considéré comme étant beaucoup plus sensible que l'adulte à une exposition au MeHg, notamment en raison de la neurotoxicité de ce métal (sous forme ionisée), qui altère la croissance et la migration neuronale et cause ainsi des dommages irréversibles au système nerveux central (Environmental Protection Agency E.P.A., 1997a). Quelques études tendent à montrer que **le fœtus pourrait être 10 fois plus sensible que l'adulte aux effets du mercure** (Mc Keown-Eyssen, 1983 ; Kjellström, 1986).

L'OMS considère que des retards de développement peuvent se produire chez l'enfant pour un **taux de mercure capillaire maternel supérieur à 10 µg/g**. Pour l'**Environmental Protection Agency (EPA)**, ce taux (methylmercury benchmark dose) est comparable, puisqu'il est de **11 µg/g**(= 11 ppm), correspondant à un taux de 46 à 49 µg de MeHg/l de sang maternel.

L'exposition à de faibles doses de MeHg, apportées par la consommation de certains poissons pendant la grossesse, peut-elle avoir des effets délétères sur le système nerveux du fœtus, et donc sur les compétences neuro-comportementales de l'enfant ?

Les études épidémiologiques recherchant un lien éventuel entre une consommation de poisson au cours de la grossesse et des effets sur le système nerveux des enfants sont contradictoires (Myers et al, 2000).

Une dizaine d'études d'exposition fœtale au MeHg absorbé par la mère au cours de la grossesse a été menée depuis le début des années 80 afin d'évaluer les conséquences de cette exposition sur le développement psychomoteur des enfants. Parmi elles, **trois études prospectives** :

- Une **étude néo-zélandaise** a mis en évidence, grâce au suivi d'une cohorte de **74 couples mère-enfant**, une **prévalence des retards au développement légèrement supérieure** dans le groupe des enfants dont les mères ont été plus exposées au MeHg pendant la grossesse (l'indicateur étant le mercure capillaire des mères), à l'âge de 4 ans et de 6 ans (Kjellström et al, 1986, 1989). Une analyse plus fine (utilisation de la régression statistique) et tenant compte des nouvelles recommandations pour le mercure capillaire retrouve la même association, à condition d'écarter le cas d'une mère beaucoup plus exposée (Crump et al, 1998).
- Une autre **étude de cohorte a été menée aux Iles Féroé chez 1 022 enfants** : elle met en évidence une bonne corrélation entre la teneur en MeHg du cordon ombilical et un **moins bon développement neuro-comportemental à l'âge de 7 ans (mémoire, attention, langage, ...)** alors que le taux de mercure capillaire de la mère au moment de l'accouchement est associé aux performances de tests évaluant les fonctions motrices fines. Les taux de mercure sanguin et capillaire des enfants de 7 ans seraient des indicateurs moins fiables (Grandjean et al, 1997, 1999 ; Weihe, 2003). **Des anomalies de tests audiométriques** ont été récemment décelées chez ces mêmes enfants à **l'âge de 14 ans**, et corrélées au taux de mercure dans le cordon ombilical et les cheveux de la mère au moment de l'accouchement (Murata et al, 2004). Ces dysfonctionnements seraient détectables à des niveaux d'exposition prénatale considérés jusqu'à présent comme non dangereux. Une interaction entre le MeHg et les PCB (polychlorobiphényles), autres polluants neurotoxiques présents dans le poisson, a été envisagée (Grandjean, 2001 ; Nakai et al, 2002), mais après ajustement sur cette source concomitante d'exposition, l'estimation des effets du MeHg sur le développement demeure inchangée (Keiding, 2003).

- En revanche, une **étude prospective menée aux Seychelles chez 700 enfants (SCDC : Seychelles Child Development Study) ne conclut pas à l'existence de troubles significatifs du développement de l'enfant** en rapport avec la teneur de mercure capillaire de la mère, indicateur de sa consommation de poisson durant sa grossesse (Davidson, 1998 ; Myers et al, 2003). Le commentaire qui accompagne la dernière publication conclut qu'il n'existe aucune raison pour les femmes enceintes de diminuer leur consommation de poisson (Lyketsos, 2003).

Une vive controverse s'est fait jour entre les auteurs des études des Iles Féroé et ceux de l'étude des Seychelles (Keiding, Myers, Weihe, Landrigan, Lyketsos : The Lancet, août 2003). Les premiers accusent les auteurs de l'étude des Seychelles d'erreurs méthodologiques (erreur de type II, biais de sélection,...), les seconds estiment que le taux de mercure dans le cordon est un mauvais indicateur de l'exposition fœtale pendant la grossesse, et que la corrélation positive trouvée dans l'étude des Iles Féroé serait due au fort taux de mercure présent dans les baleines et les requins, espèces au menu des habitants de ces îles.

Il est donc difficile de comprendre pourquoi ces études aboutissent à des conclusions contradictoires. On peut regretter que l'autre source importante d'exposition au mercure du fœtus et de l'enfant allaité, le mercure issu des amalgames dentaires, n'ait pas été prise en compte. Comme cela a été dit plus tôt, les vapeurs mercurielles émises par les "plombages" traversent le placenta ; d'autre part une partie des ions mercuriques avalés avec la salive peut être méthylée par des bactéries dans la bouche et le tractus intestinal et donc absorbée dans le sang puis transférée à travers la barrière hémato-placentaire. On peut alors émettre l'hypothèse que les mères des Iles Féroé (et de Nouvelle-Zélande) seraient plus exposées au mercure des amalgames dentaires que celles des Seychelles, du fait d'une alimentation de type occidental, riche en sucre et donc plus cariogène, pour les premières, et d'une alimentation plus traditionnelle, moins occidentalisée pour les Seychelloises. Pour vérifier cette hypothèse, on peut comparer les indices CAO (nombre de dents cariées, absentes et obturées) chez les adultes de 35 à 44 ans (données OMS de 1996), et surtout le nombre de dents obturées (pour la plus grande part, par des amalgames). L'indice CAO en Nouvelle-Zélande est de 20,9 (dont 12 obturées), ceux du Royaume-Uni, de Norvège et du Danemark respectivement de 19 (11,1 obturées), de 20,5 (15 obturées) et de 22,9 (15,1 obturées) (les Iles Féroé, archipel danois, se trouvent à égale distance de l'Ecosse et de la Norvège). L'indice CAO des adultes Seychellois n'est pas connu (ni celui des Comoroi), mais celui des Tanzaniens est de 1,8 (0,1 dent obturée), et celui des habitants de l'île Maurice de 11 (dont 2,1 dent obturée). Les mères des études des Iles Féroé et de Nouvelle-Zélande avaient donc sans doute en bouche entre 10 et 15 amalgames lors de leur grossesse, et celles des Seychelles entre 0 et 2 amalgames. L'exposition mercurielle d'origine alimentaire des Néo-zélandais et des habitants des Féroé aurait pu ainsi être aggravée par celle liée à leurs amalgames : il serait intéressant, à l'avenir, de connaître le statut dentaire des mères.

Pour sa part, l'Académie Nationale Américaine des Sciences (National Academy of Science, NAS) considère dans un volumineux rapport compilant de très nombreuses études que de **faibles performances à des tests d'apprentissage, d'attention, de langage, d'habileté, de mémoire verbale seraient corrélées à la consommation maternelle de poisson au cours de la grossesse** (Rapport de l'Académie Nationale Américaine des Sciences, NRC/NAS, 2000).

Par ailleurs, plusieurs études de l'équipe de chercheurs des Iles Féroé mettent l'accent sur l'augmentation de l'exposition au MeHg du fait d'un **allaitement maternel de longue durée** chez des femmes consommant

beaucoup de poisson, à une période où le cerveau de l'enfant est encore extrêmement vulnérable (Grandjean et al, 1994, 1994, 1995).

Mécanisme cellulaire de la neurotoxicité du méthylmercure.

C'est la **grande réactivité du MeHg aux groupements thiols** (contenant un atome de soufre) qui expliquerait ses effets délétères. Du fait de la grande affinité du MeHg pour le soufre, les fonctions thiol (-S-H) des protéines (Pr-S-H), de peptides tel que le glutathion ou d'acides aminés soufrés comme la cystéine sont bloquées. Il en résulte une modification de la structure tertiaire ou quaternaire des protéines, qui sont alors inactivées. Parmi ces protéines se trouvent des enzymes, des récepteurs d'hormones ou de neuromédiateurs, des protéines membranaires impliquées dans les transports ioniques (ATPase Na-K, canaux calciques), ou encore la tubuline et la myéline.

Les **principales conséquences sur le métabolisme cellulaire** sont l'inhibition de la synthèse protéique, le désassemblage des microtubules, l'augmentation du taux intracellulaire des ions calcium, entraînant la perturbation de la fonction neurotransmettrice, ainsi que l'agression oxydante. Le MeHg est beaucoup plus dangereux pendant le développement du système nerveux, et cette nocivité pourrait s'exercer à de faibles doses, apportées par quelques repas de poissons carnivores (Sanfeliu et al, 2003).

- **Effets sur la croissance.**

Une exposition au MeHg pourrait **contrarier les bienfaits de l'allaitement maternel prolongé**. La présence de ce contaminant ainsi que de PCB dans le lait des femmes des Iles Féroé, pourrait expliquer le **retard de croissance** (taille et poids) observé chez les enfants allaités (Grandjean, 2003). Cela semble contredire une précédente étude qui n'avait pas trouvé de relation entre la consommation de produits marins et le poids de naissance (Bjerregaard et al, 1996), ou celle d'Olsen (cf. § 1.2.5) qui montrait une corrélation positive entre consommation de poisson et croissance fœtale. L'explication pourrait tenir à la différence de contamination des poissons consommés.

- **Effets sur le système cardiovasculaire.**

Au cours de **l'étude des Iles Féroé**, l'exposition prénatale au MeHg (provenant des poissons consommés par la mère), mesurée chez 1000 nouveau-nés grâce au taux de MeHg dans le cordon ombilical, a été corrélée à une **tension artérielle plus élevée 7 ans plus tard** : la tension artérielle des enfants dont les mères avaient une importante consommation de poisson (taux de mercure dans le cordon : 10 µg/l) était de 14,6 mm de mercure alors que cette tension n'était que de 13,9 chez les enfants de faibles consommatrices de poisson (taux mercuriel du sang du cordon de 1 µg/l). L'effet du mercure est d'autant plus important que le poids de naissance était faible. La même étude a montré qu'une forte consommation de poisson pendant la grossesse entraînait une **diminution de la capacité de réponse neurovégétative du cœur** chez ces enfants (Sorensen et al, 1999).

Cette diminution de la réponse sympathique et parasympathique persiste, à l'âge de 14 ans, chez les enfants les plus exposés pendant le développement embryonnaire, sans que la pression artérielle ne présente d'élévation (Grandjean et al, 2004).

- **Effets sur le système immunitaire.**

L'influence d'une exposition prénatale au MeHg sur le développement du **système immunitaire de l'enfant** n'a pas été étudiée chez l'Homme, mais a bien été mise en évidence chez le Rat (Ilbäck et al, 1991 ; Wild et al, 1997).

En résumé, le MeHg est un redoutable toxique exerçant une action cumulative et ubiquiste. Du fait du polymorphisme génétique, il existe une grande variabilité individuelle aux effets de ce toxique.

Une exposition prénatale au méthylmercure, lorsqu'elle est aiguë (Minamata, Irak), peut avoir de graves conséquences neurologiques. En exposition à long terme, plusieurs études indiquent qu'outre un effet sur la pression sanguine de l'enfant, le transfert placentaire du MeHg puis, éventuellement, l'apport par l'allaitement maternel, ont des conséquences sur les capacités psychocomportementales des enfants. Une étude (celle des Seychelles) montre des résultats inverses : il n'existe donc pas de consensus scientifique. S'il existe des effets délétères, il ne s'agit pas de handicaps lourds, mais d'anomalies ou de retards dans le développement psychomoteur, qui ne peuvent être détectés que par des batteries de tests sophistiqués, l'exposition au méthylmercure étant évaluée à l'aide d'indicateurs de contamination mercurielle (mercure capillaire, mercure dans le sang total, mercure dans le sang du cordon).

2.2. Effets chez l'adulte et l'enfant (hors exposition prénatale et allaitement).

- **Effets neurologiques.**

Une exposition aiguë au MeHg peut entraîner un rétrécissement concentrique du champ visuel, une baisse de l'acuité auditive, puis, à plus forte dose, une cécité et une surdité d'origine corticale.

Le MeHg peut être responsable de fatigue, apathie, maux de tête, vertiges, paresthésies (troubles de la sensibilité des doigts, de la bouche,...), troubles de la mémoire, tremblements des extrémités, myalgies, ataxie cérébelleuse et dysarthrie (l'écriture devient illisible), encéphalites, polynévrites, détérioration intellectuelle, irritabilité émotionnelle (euphorie, dépression), confusion mentale,...(Lauwerys, 2000).

En exposition à long terme, une étude récente (Yokoo et al, 2003) met en évidence un risque de déficit des fonctions neuro-cognitives (déficit de mémoire verbale, de dextérité,...) chez des adultes exposés au MeHg du fait de leur consommation de poisson, celle-ci étant corrélée au mercure capillaire.

- **Effets génotoxiques.**

Le MeHg exerce un **effet clastogène** (Skerfving, 1974 ; Deflora, 1994) et semble entraîner une **augmentation des aberrations chromosomiques**. Le MeHg a aussi un **effet antimitotique** (Narbonne, Boisset, CSHPF, 1996).

Un **éventuel effet cancérigène** demande à être davantage documenté. Quatre études épidémiologiques seulement ont exploré l'éventuelle relation entre l'exposition au MeHg et le risque de cancer chez l'humain (elles sont plus nombreuses chez l'animal). Le suivi des causes de décès des survivants de Minamata n'a pas dans un premier temps montré de surmortalité due aux cancers, tous sites confondus (Tamashiro et al, 1984). Mais une étude plus récente a mis en évidence que les survivants de cette contamination massive avaient 8 fois plus de risque que les autres Japonais de décéder d'une leucémie (Kinjo et al, 1996), confirmant un **lien entre MeHg et risque de leucémie** déjà évoqué par des analyses de cheveux, plus riches en mercure chez des patients souffrant de cette maladie (Janicki et al, 1987). Une autre étude a montré une **plus forte incidence des cancers du foie** chez des sujets grands consommateurs de poissons contaminés (Tamashiro et al, 1986).

Tenant compte de ces résultats, le **CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer, ou IARC)** et l'**EPA (US Environmental Protection Agency)** ont classé le MeHg comme un **cancérogène "possible" pour l'Homme**.

- **Effets cardiovasculaires.**

Des études récentes évoquent que de faibles doses quotidiennes de MeHg (telles que celles apportées par la consommation de certains poissons) augmenteraient **les risques de pathologie cardiovasculaire** et contrarieraient donc les bienfaits dus à l'apport des AG n-3 (Salonen et al, 1995; Rissanen et al, 2000 ; Alonso et al, 2003).

Ainsi, l'équipe de Salonen, qui a suivi pendant 5 à 6 ans 1833 hommes exempts au départ de MCV (Etude prospective Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor, KIHFD) a montré que les patients qui avaient les taux de mercure (capillaire et urinaire) les plus élevés (tertile supérieur) avaient un **risque multiplié par 2 de décès par maladie coronarienne, et par 2,9 de décès cardiovasculaire**. Ces taux élevés de mercure ont été mis en relation avec une forte consommation de poisson maigre.

Une importante étude cas-témoins, portant sur 724 hommes dans 8 pays européens et en Israël (Guallar, 2002) a mis en évidence que **le risque de MCV était directement associé à l'exposition au MeHg** : le niveau de mercure (au niveau des ongles) des patients victimes d'infarctus étaient en moyenne supérieures de 15 % à celles des témoins. Les patients présentant les taux de mercure les plus élevés avaient un **risque d'infarctus multiplié par 2,16** par rapport à ceux qui avaient les plus faibles taux. En revanche, le taux de DHA dans le tissu adipeux, reflétant la consommation d'oméga 3, est, lui, inversement corrélé au risque d'infarctus.

Il faut préciser que les poissons contaminés au MeHg le sont aussi souvent par les PCB (polychlorobiphényles), qui ont aussi des effets néfastes sur le système cardiovasculaire.

- **Effets sur le système immunitaire.**

Si des études chez les rongeurs et in vitro (sur cultures de lymphocytes) ont montré qu'une exposition au MeHg affectait les défenses immunitaires, les effets immunotoxiques de ce composé n'ont pas été étudiés chez l'humain, contrairement à ceux du mercure élémentaire qui ont été par contre bien démontrés.

Néanmoins une étude suédoise (Stejskal et al, 1999) menée chez plus de 3000 patients ayant effectué le test de stimulation lymphocytaire Melisa (Memory Lymphocyte Immuno-Stimulation Assay, cf. www.melisa.org), test développé afin de quantifier la réactivité des lymphocytes à certains métaux, montre une réaction des lymphocytes au MeHg chez plus de 8 % de ces patients (22 % pour le mercure inorganique). Dans cette étude, l'évaluation de la consommation de poissons n'a pas été effectuée. Une étude restreinte, portant sur 250 patients allemands (Valentine-Thon et al, 2003), indique une fréquence de réaction des lymphocytes inférieure à 3,6 % pour le MeHg (mais de 8 % pour le mercure inorganique). La consommation de poisson entre ces 2 populations de patients était pourtant comparable.

Dès maintenant, la commission des sciences de la vie du Conseil National Américain pour la Recherche (US National Research Council) estime nécessaire une **prise de conscience des effets toxiques potentiels du MeHg sur le système immunitaire** (Committee of the Toxicological Effects of Methylmercury, 2000).

- **Effets sur la fertilité.**

Les scientifiques avaient remarqué le très faible nombre de grossesses chez les femmes irakiennes contaminées par le MeHg en 1971 (Bakir et al, 1973). A des doses plus faibles, une récente étude cas-témoins chinoise vient de mettre en évidence une **relation entre forte consommation de poisson, taux de mercure sanguin et infertilité masculine et féminine** (Choy et al, 2002).

- **Autres effets.**

Le MeHg est un néphrotoxique, en cas d'empoisonnement sévère.