

LA RICINE, TOXINE POTENTIELLE DE GUERRE ET DE TERRORISME

P. BURNAT, H. DELACOUR, F. CEPPEA, E. FONTAN, A. CARDE, C. VAILLANT, C. RAGOT

RÉSUMÉ

La ricine provient de la graine du ricin (*Ricinus communis*). C'est un polypeptide comprenant une chaîne B possédant des propriétés de lectine qui se fixe sur les groupements galactose de la surface cellulaire et une chaîne A qui pénètre dans le cytosol et inactive les ribosomes. La chaîne A est une endonucléase qui, à très faible concentration, inhibe la synthèse protéique cellulaire. Le tableau clinique de l'intoxication est très variable selon la voie d'exposition. La ricine est plusieurs centaines de fois plus toxique par voie aérienne ou parentérale que par voie entérale. L'exposition à un aérosol provoque des nausées, de la fièvre, une oppression thoracique et une atteinte respiratoire mortelle. L'ingestion provoque des nausées, des douleurs abdominales, une diarrhée, une anurie et un choc qui précèdent la mort. Il n'existe pas d'antidote à la ricine. Après l'ingestion, la surveillance de l'équilibre électrolytique est l'aspect le plus important de la surveillance médicale. Cette molécule pourrait être facilement utilisée comme toxique chimique de guerre et aussi par des terroristes, surtout en aérosol, étant donné sa toxicité et la facilité de sa production.

Mots-clés : Guerre biologique – Guerre chimique – Ricine – Toxine – Terrorisme.

ABSTRACT

THE RICIN, POTENTIAL CHEMICAL-WARFARE AND AGENT OF TERRORISM.

The ricin comes from the bean of the castor plant (*Ricinus communis*). This polypeptide is composed by a B-chain with lectin properties that binds the toxin to carbohydrates at the cell surface and a A-chain that penetrates the cytosol and inactivates ribosomes. The A chain has endonuclease activity and extremely low concentration will inhibit protein synthesis. The clinical feature in intoxicated victims depends on the route of exposure. Ricin is several hundred times more toxic when administered parenterally or aerosol than by ingestion. Aerosol exposures are characterised by nausea, fever, chest tightness and mortal respiratory stroke. Ingestion leads nausea, abdominal pain, diarrhoea, anuria and shock before death. There are no antidote for ricin. After ingestion, the maintenance of fluid and electrolyte balance is the most important aspect of monitoring. This agent can be used easily in spray as chemical-warfare and by terrorists.

Key words: Biological-warfare – Chemical-warfare – Ricin – Terrorism – Toxin.

(Médecine et armées, 2002, 30, 3, 243-249)

I. – INTRODUCTION.

Suite aux événements du 11 septembre 2001, les toxines ont souvent été citées comme des molécules susceptibles d'être utilisées par des terroristes. Agents chimiques, toxiques d'origine biologique ne se reproduisant pas, les toxines, souvent dénommées « agents de milieu de spectre » (« mid spectrum agent »), ressortissent aussi bien des conventions d'interdiction des armes chimiques que biologiques. Différentes toxines pourraient être utilisées à des fins guerrières ou terroristes : la toxine botulique, la toxine tétanique, les mycotoxines, l'entérotoxine B du *Staphylococcus*, la saxitoxine, mais également la ricine.

P. BURNAT, pharmacien chimiste en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce – H. DELACOUR, pharmacien chimiste des armées – F. CEPPEA, pharmacien chimiste principal, spécialiste des HA – E. FONTAN, pharmacien chimiste, assistant des HA – A. CARDE, pharmacien chimiste, assistant des HA – C. VAILLANT, pharmacien chimiste, assistant des HA – C. RAGOT, pharmacien chimiste des armées.

Tirés-à-part : P. BURNAT, Laboratoire de biochimie, toxicologie et pharmacologie cliniques, 69, avenue de Paris, HIA Bégin, 94163 Saint-Mandé Cedex.

Comme les organophosphorés (sarin, soman, tabun), les moutardes au soufre ou à l'azote (ypérites), la lewisite et la saxitoxine, la ricine fait partie des produits chimiques toxiques du tableau I de la Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques et sur leur destruction (Paris le 13 janvier 1993 : JO du 11 avril 1997, 40003-40048). En outre, elle a été inscrite, à la suite des attentats du 11 septembre 2001, sur la liste des substances vénéneuses par l'arrêté du 22 septembre 2001 (JO du 26 septembre 2001, page 15 201).

La ricine a été présente dans l'actualité, à différentes reprises ces dernières années. Tout d'abord avec l'assassinat de l'exilé bulgare Georgi Markov, à Londres en 1978, à l'aide d'un parapluie capable d'implanter une bille contenant de la ricine. Puis, en 1994 et 1995, lors de l'arrestation de ressortissants américains néo-nazis en possession de ricine.

Cette toxine présenterait un intérêt thérapeutique qui a été montré expérimentalement ; il a été proposé de la

coupler à des anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes de surface des cellules tumorales ; une fois internalisée, la toxine tue la cellule (1). Enfin, la ricine ne doit pas être confondue avec l'huile de ricin qui, en dehors des propriétés purgatives et comme excipient de nombreuses spécialités pharmaceutiques, a surtout des utilisations industrielles comme lubrifiant, dans la savonnerie et en cosmétologie.

Cette protéine d'origine végétale étant parfois peu connue, il nous est apparu utile de décrire ses principales caractéristiques toxicologiques.

II. – ORIGINE.

La ricine provient des graines d'une plante de la famille des euphorbiacées, *Ricinus communis*, plante fréquemment retrouvée à l'état naturel dans les pays tropicaux et dans la région méditerranéenne (2). Le ricin, plante ligneuse, annuelle, herbacée de 1,5 à 2 mètres de haut est cultivée pour son huile (USA, Mexique, Brésil, Chine, Inde) : un million de tonnes de graines sont produites annuellement dans le monde. De plus, les variétés les plus petites sont également commercialisées pour leurs qualités décoratives en horticulture et fréquemment présentes dans les jardins européens (fig. 1 et 2).

Ses graines ressemblent beaucoup à une tique (*Ixodes ricinus*), acarien hématophage, parasite des animaux, nommée ricin, à l'origine de son nom français. L'origine du terme anglais « castor bean » n'est pas claire, elle pourrait être liée à la provenance américaine de cette huile et à l'origine animale qui lui a été attribuée erronément.

Les graines contiennent généralement 5 % de ricine localisée dans l'albumen de la graine et disparaissant au cours de la germination. Protéine non liposoluble et par conséquent absente de l'huile, la ricine est retrouvée dans les résidus fibreux du tourteau.

III. – STRUCTURE.

À l'origine, l'activité hémagglutinante des extraits de ricin a été considérée comme étant la source de sa toxicité. Dans un second temps, différentes molécules furent mises en évidence : deux agglutinines (RCL I et RCL II) et deux toxines (RCL III ou ricin D et RCL IV) à l'origine de la toxicité de la graine.

Les agglutinines sont des tétramères composés de deux dimères de 30 000 et 35 000 Da, tandis que les toxines, de structure proche, sont formées de deux peptides A et B de 30 000 et 33 000 Da, reliés par un pont disulfure. Seule l'association des fractions A et B est toxique. La fraction A est une protéine globulaire de 267 acides aminés possédant l'action toxique. L'acide glutamique (en position 177) et l'arginine (en position 80) présents sur le site actif de l'enzyme sont essentiels pour son activité. En effet, des mutations de l'un de ces deux résidus rédui-



Figure n° 1. – Graines de ricin.

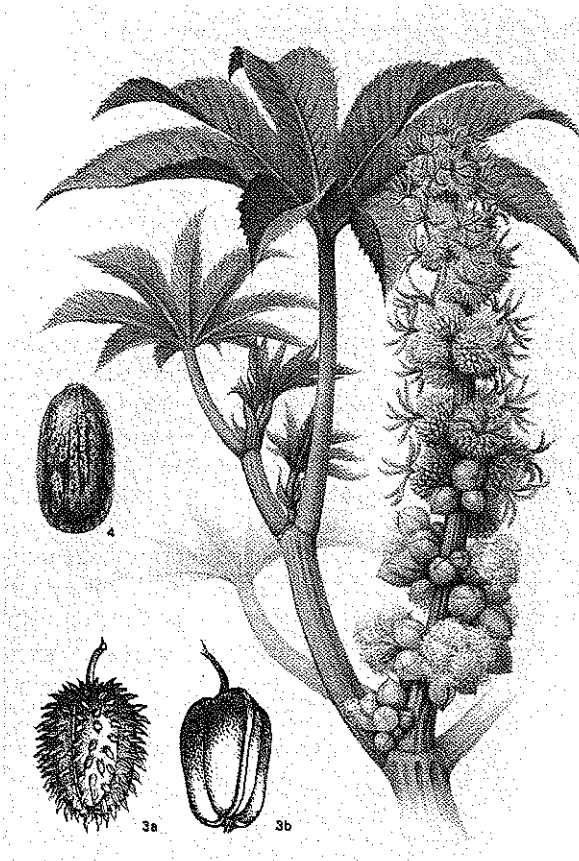


Figure n° 2. – Graines et plan de ricin avec ses fleurs.

sent l'activité enzymatique de la chaîne A. Cette fraction A fait partie des RIP I (*Ribosome Inactivating Proteins*), ensemble de protéines toxiques de séquences très proches. La fraction B, qui possède 262 acides aminés, fait partie de la famille des lectines, glycoprotéines ayant une affinité spécifique pour certaines structures osidiques. Dans le cas de la ricine, la fraction B possède deux sites de reconnaissance pour le galactose.

Du point de vue physico-chimique, la ricine est cristallisable, soluble dans l'eau et le chloroforme, mais insoluble dans l'éthanol. Elle est inodore et sans saveur.

IV. – MÉCANISME D'ACTION.

Grâce à son activité de type lectine, la chaîne B se fixe sur les résidus galactoses ou N-acétylgalactosamines d'une glycoprotéine de la membrane cellulaire (fig. 3). Il se forme ensuite, par endocytose, des vésicules ou endosomes contenant la ricine qui vont assurer son transport dans le cytosol.

Dans le cas favorable, celles-ci peuvent retourner à la surface cellulaire et être éliminées, ou elles peuvent être absorbées par des lysosomes et être détruites (3). Dans l'hypothèse toxique, les organites pénètrent dans le réseau trans de l'appareil de Golgi, puis la ricine est libérée dans le cytosol où elle exerce son action toxique sur les ribosomes du système réticulo-endoplasmique par l'intermédiaire de sa fraction A (fig. 4).

Les ribosomes, composés par l'assemblage de deux sous-unités, sont constitués pour plus de leur moitié d'ARN, jouant un rôle déterminant dans l'activité catalytique, l'autre partie étant composée de protéines. La ricine suit un parcours intracellulaire inverse de celui effectué par les protéines, car celles-ci, après leur synthèse dans le réticulum endoplasmique, passent par

l'appareil de Golgi et parviennent à la surface cellulaire dans des endosomes pour y être libérées. L'action toxique de la fraction A de la ricine repose sur ses propriétés catalytiques enzymatiques : elle se fixe et enlève une adénine dans une boucle exposée de l'ARN ribosomal 28S qui joue un rôle fondamental lors de la fixation des facteurs d'élongation. L'adénine cible est dans une séquence spécifique d'ARN de type GAGA (4). L'élimination de l'adénine inactive directement ou indirectement, en fragilisant la structure vis-à-vis d'autres enzymes, de manière irréversible, les ribosomes des cellules eucaryotes. Cette activité enzymatique est particulièrement efficace car une seule molécule de ricine serait capable de détruire environ 1 500 ribosomes à la minute et de tuer ainsi une cellule par blocage de la synthèse protéique.

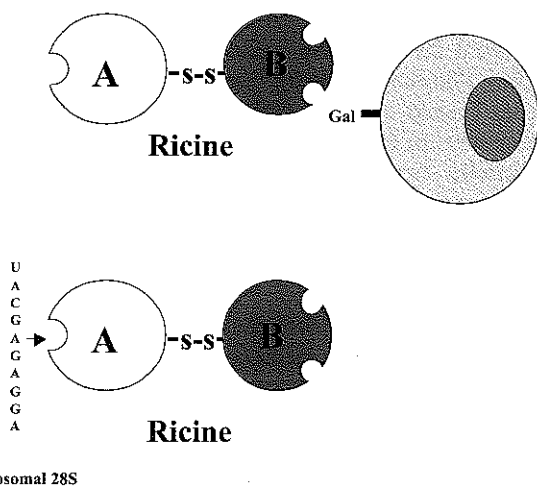
Ainsi, l'action toxique se déroule en deux étapes : une chaîne du dimère permettant la fixation et l'internalisation cellulaire, puis l'autre chaîne exprime sa toxicité. De nombreuses autres toxines opèrent selon la même séquence, les toxines « Shiga » produites par *Shigella dysenteriae*, la « Shiga like » produite par *Escherichia coli* et différentes bactéries (5) ; de même, pour de nombreuses toxines végétales comme l'abrine (*Abrus precatorius*), la modeccine (*Adenia digitata*), la volkensine (*Viscum album*) (3).

V. – TOXICITÉ.

A) ADÉQUATION DE LA RICINE AVEC LES CRITÈRES DE ROSEBURY.

Pour être employé à des fins militaires ou terroristes, un agent biologique doit satisfaire à différents impératifs définis en 1949 par le bactériologiste américain Rosebury, dans son ouvrage intitulé « *Peace of Pestilence* ». L'auteur y a dressé dix critères d'emploi des armes biologiques, critères encore admis aujourd'hui. Il est cependant difficile, voire impossible, de répondre aux dix impératifs, certains s'opposant. Par exemple, le septième et le huitième (immunisation et traitement difficiles) sont incompatibles avec le dixième (danger de choc en retour réduit). Malgré son caractère particulier, la faisant plutôt associer aux agents chimiques dans son mode d'utilisation ou les symptômes qu'elle génère, il est envisageable de décrire son adéquation avec les critères de Rosebury (Tableau I).

La ricine figure parmi les molécules les plus toxiques retrouvées dans le monde végétal, mais sa toxicité est beaucoup plus limitée que celle de la toxine botulique ou de l'entérotoxine B du Staphylocoque (SEB) (Tableau II). Cependant, la facilité et l'importance de sa production peuvent facilement compenser cette différence pour des projets criminels. Si le mode de dissémination le plus probable est la voie aérienne, le sabotage des réserves



ARN ribosomal 28S

Figure n° 3. – Schéma de la structure de la ricine et de ses sites de fixation.

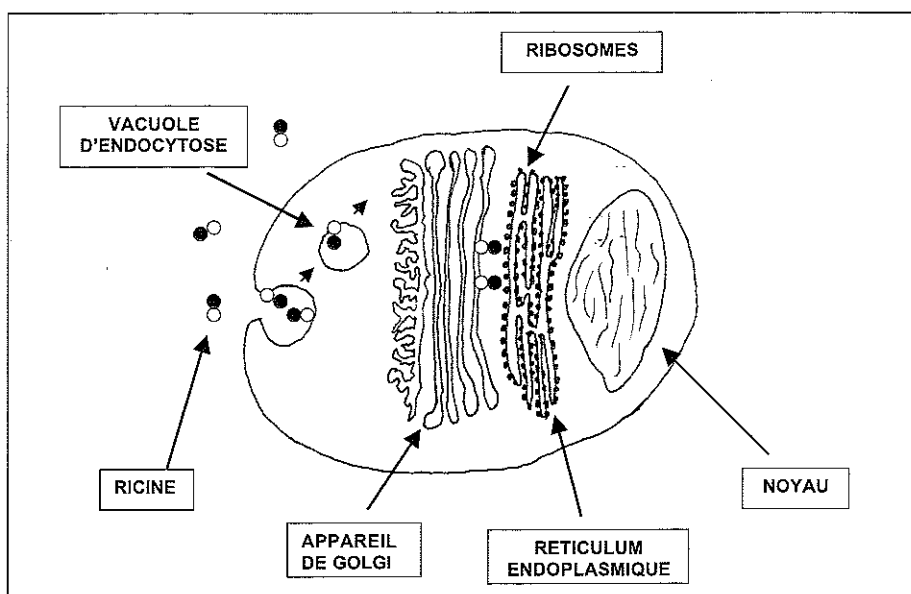


Figure n° 4. – Schéma du transfert intracellulaire de la ricine vers ses sites d'action, les ribosomes.

TABLEAU I. – Adéquation de la ricine avec les critères d'emploi militaires des agents biologiques ou critères de Rosebury.

| Critères de Rosebury | Adéquation de la ricine |
|--|--|
| 1- Pouvoir infectant élevé | - Ce n'est pas un organisme infectant |
| 2- Morbidité importante | + Toxicité intrinsèque élevée |
| 3- Possibilité de production massive | + Production d'un million de tonnes de graines par an dans le monde |
| 4- Résistance élevée aux conditions de l'environnement | + Résistance à l'hydrolyse |
| 5- Transmission possible par voie aérienne | + Principale voie de dissémination |
| 6- Contagiosité élevée | - Aucune contagiosité |
| 7- Immunisation difficile | + Absence d'immunoglobuline antitoxine ni de vaccin |
| 8- Traitement difficile de la maladie causée | ± Traitement symptomatique lourd à mettre en place en cas de pertes massives |
| 9- Détection et identification difficile de l'agent | + Détection de l'agent essentiellement fondée sur la clinique dans un premier temps |
| 10- Danger de choc en retour réduit | ± Incompatible avec les critères 7 et 8, mais son caractère non infectant et non contagieux limite les risques de choc en retour |

d'eau et des aliments est également envisageable. Ces modes de contamination s'expliquent par le caractère non volatil et la stabilité de cette protéine. L'absence d'immunoglobulines antitoxine et le traitement symptomatique difficile à mettre en place en cas de pertes massives sont également des arguments pour l'usage de cette molécule. Seules l'absence de contagiosité, limite retrouvée avec l'ensemble des toxines, et la présence possible d'un choc en retour restreignent son emploi. La ricine possède donc une forte potentialité d'utilisation opérationnelle.

TABLEAU II. – DL50 évaluée pour différents toxiques.

| | DL50 (µg/kg) |
|---------------------------------------|---|
| Toxine botulique A | 0,001-0,07 (inhalation chez l'homme) |
| Entérotoxine B du staphylocoque (SEB) | 0,07 (inhalation chez l'homme) (incapacitante) |
| Ricine | 3-5 (aérosol chez la souris) 20 000 (ingestion chez l'homme) |
| VX (organophosphoré) | 15 (inhalation chez l'homme) |
| Sarin (organophosphoré) | 100 (inhalation chez l'homme) |
| Mycotoxine T2 | 1002 (inhalation chez la souris) |

B) DOSES TOXIQUES.

La toxicité de la ricine est très variable selon le mode d'administration. Chez la souris, la dose létale 50 (DL 50) passe de 5 µg.kg⁻¹ par inhalation ou par voie intraveineuse à 20 000 µg.kg⁻¹ (20 mg.kg⁻¹) par ingestion (6). Chez l'homme, 1 mg.kg⁻¹ serait la dose létale minimale chez l'adulte par voie orale. Cependant, certains auteurs estiment qu'une dose de 30 mg serait potentiellement mortelle. Par voie parentérale ou aérienne, la dose mortelle est très faible, elle est évaluée de 1 à 3 µg.kg⁻¹.

C) TOXICOCINÉTIQUE.

La ricine est faiblement absorbée par voie orale et présente une demi-vie plasmatique de l'ordre de deux à huit jours. Son excrétion serait essentiellement fécale, l'excrétion urinaire étant faible et retardée. Ainsi, dans une observation (7), après ingestion de 30 graines de ricin, les auteurs ont montré une diminution lente des taux plasmatiques (1,5 µg.L⁻¹ le premier jour contre 0,9 µg.L⁻¹ le 4^e) associée à une apparition de la ricine

dans les urines ($0,3 \mu\text{g.L}^{-1}$) le 3^e jour. Il est important de noter que la ricine ayant une forte fixation tissulaire, les taux circulants ne reflètent pas la charge corporelle. En outre, la ricine traverserait la barrière placentaire et serait excrétée par le lait maternel.

D) SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE.

1. Intoxication par voie orale.

En dehors des situations de guerre ou de terrorisme, le cas le plus fréquent d'intoxication accidentelle est l'ingestion de graines avec mastication. Si ce type d'empoisonnement reste exceptionnel chez l'adulte, il est plus facilement rencontré chez les enfants et les animaux. Il existe aussi des cas de tentative de suicide (7). L'ingestion après mastication de deux à quatre graines provoque une intoxication sévère chez l'adulte tandis que cinq à six graines chez l'enfant et 12 à 20 graines chez l'adulte sont généralement mortelles.

La symptomatologie apparaît une à trois heures (ou plus) après l'ingestion et comprend essentiellement des signes gastro-intestinaux : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, soif, maux de gorge et céphalées. Pour les cas les plus graves surviennent une hémorragie gastrique et une déshydratation sévère suivies d'une oligurie et d'une hypotension artérielle (8). Une anurie, une mydriase, de la fièvre et un état de choc précèdent la mort qui survient le plus souvent après le deuxième jour (6). Les signes neurologiques observés (crampes, faiblesse musculaire, vision trouble, altération de la conscience, convulsions) seraient plutôt la conséquence des pertes hydroélectrolytiques massives (9). Si la victime ne décède pas dans les trois à cinq jours, les symptômes régressent généralement. Les organes les plus touchés par l'inhibition de la synthèse protéique sont le foie, le pancréas et les reins, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les altérations biologiques sont principalement liées à l'atteinte de ces trois organes : désordres hydroélectrolytiques, cytolysé hépatique et rétention biliaire, augmentation de l'urée et de la créatinine mais aussi hyperleucocytose et hypoglycémie (9).

2. Intoxication par voie pulmonaire.

La dispersion de ricine sous forme de poudre ou d'aérosol, comme dans le cas d'une attaque chimique de guerre ou lors d'un attentat, entraîne, dans un délai variant de quelques minutes à plusieurs heures, des signes d'irritation oculaire (sensation de brûlure, larmolement, conjonctivite) et pharyngée ainsi qu'une irritation respiratoire plus ou moins marquée (toux, dyspnée) (9). La destruction des cellules pulmonaires et des capillaires provoque une infiltration pulmonaire bilatérale, un œdème pulmonaire (18-24 h) et une hypoxie rapidement fatale (36-72 h).

3. Intoxication par voie parentérale.

L'utilisation de cette voie est réservée à des cas isolés. L'exemple le plus connu, même si la ricine n'a pu être recherchée ou quantifiée, est celui de l'affaire du « parapluie bulgare ». À Londres, à l'automne 1978, un journaliste bulgare en exil, Georgi Markov, fut, selon toute vraisemblance, assassiné au moyen de cette toxine. La victime attendait à un arrêt d'autobus lorsqu'elle ressentit une légère piqûre en haut de la fesse droite ; en regardant autour de lui, Georgi Markov aperçut un étranger qui refermait son parapluie, s'excusa et disparut précipitamment dans un taxi. Quelques heures après, Georgi Markov eut un accès de forte fièvre et présenta une nécrose des ganglions lymphatiques locaux et régionaux, une leucocytose et une hypotension similaires à un choc septique. Apparurent également des nécroses hépatiques, rénale et splénique, des hémorragies digestives et une CIVD. Il décéda trois jours après.

Son autopsie révéla, au niveau de sa blessure, une bille métallique de la grosseur d'une tête d'épingle. En platine/iridium, de diamètre 1,5 mm, elle présentait deux cavités de $0,28 \text{ mm}^3$ de volume total, destinées à contenir le poison. Les experts de Scotland Yard, après analyse de toutes les données (symptomatologie, recherche toxicologique sur l'animal), conclurent que seule la ricine correspondait au poison employé (6, 10, 11).

Une tentative de suicide par injection IM de ricine provenant d'une macération de graines a également été décrite (12). Dans ce cas, non mortel, les principaux symptômes étaient représentés par une nécrose tissulaire importante autour du point d'injection (12 cm), des nausées et une anurie ainsi qu'une atteinte hépatique très modérée. Aucun signe cardiaque, rénal ou d'hémolyse n'a été enregistré.

VI. – BILAN BIOLOGIQUE ET TRAITEMENT.

La surveillance biologique comprend une étude des paramètres hépatiques, rénaux et pancréatiques ainsi que des paramètres hématologiques. Il sera notamment utile de prescrire les examens biologiques sanguins suivants : numération formule sanguine, taux de prothrombine, ionogramme, créatinine, urée, glucose, transaminases, amylases, lipase ainsi que des analyses urinaires. Des tests utilisant des anticorps spécifiques marqués, de type RIA, ELISA (13) ou immunochromatographique (14) sont utilisables pour la recherche dans le sérum et les urines mais sont encore peu répandus.

Il n'existe ni traitement spécifique, ni immunoglobulines antitoxine, ni vaccin. Le traitement des patients intoxiqués est essentiellement symptomatique et dépend de la voie de pénétration du toxique.

Dans le cas d'une intoxication par voie pulmonaire, on traite l'œdème pulmonaire (oxygène, intubation, ventilation, surveillance hémodynamique) et l'on administre des corticostéroïdes. L'insuffisance rénale (engendrée par une

intoxication orale ou parentérale) peut nécessiter une hémodialyse tout en sachant que la ricine n'est pas hémodialysable. Pour les intoxications gastro-intestinales, après un lavage gastrique et l'utilisation de charbon actif si la prise de toxique est récente, une réhydratation par des solutés de remplissage doit suppléer les pertes digestives. Un antispasmodique peut également être prescrit.

VII. – CONDUITE À TENIR LORS D'UNE AGRESSION PAR LA RICINE.

1. Protection.

Bien qu'aucune utilisation guerrière n'ait été constatée ou alléguée jusqu'à présent, une attaque de troupes par un aérosol de ricine doit être envisagée. La protection reposera alors principalement sur le port du masque de protection respiratoire en dotation dans les armées (ANP-VP F1), mais le port d'une tenue complète de protection sera aussi indispensable car il s'agit d'un agent persistant non volatil pouvant être à l'origine d'une contamination secondaire par absorption digestive ou pulmonaire. Les procédures en cas d'une agression terroriste avec de la ricine seront celles à mettre en œuvre lors d'une attaque par un toxique chimique persistant même si la pénétration percutanée n'apparaît pas comme une menace directe comme pour d'autres persistants (neurotoxiques, ypérites). Les consignes de protection concernant l'alimentation et les réseaux d'eau seront particulièrement importantes en cas d'attaque avec cet agent. Une augmentation du taux de chlore libre dans l'eau potable pourrait être recommandée dans ce cas.

2. Détection.

La détection et le diagnostic reposeront essentiellement dans un premier temps sur l'apparition de signes cliniques d'intoxication peu spécifiques chez les victimes. Ainsi, pour une intoxication par ingestion, des douleurs

abdominales, des vomissements et des diarrhées apparaîtront après un temps de latence de quelques heures. Lors d'une attaque par aérosol, une atteinte pulmonaire aiguë affectant un grand nombre de personnes simultanément dans une zone limitée sera observée. Dans ce dernier cas, le diagnostic différentiel se fera dans un premier temps en fonction de la vitesse d'apparition des symptômes. Les agents suffocants, tels que le phosgène, possèdent des effets pulmonaires plus rapides alors que les premiers signes cliniques en cas d'intoxication par des agents biologiques sont beaucoup plus tardifs.

3. Décontamination.

La décontamination non spécifique est basée sur le déshabillage, la douche et l'utilisation d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 %, la ricine étant sensible à cet oxydant (8,15). La ricine est dénaturée par chauffage pendant dix minutes à 80°C ou une heure à 50°C ; ce traitement pourrait être éventuellement utilisé pour les eaux de boisson.

VIII. – CONCLUSION.

La ricine est un toxique chimique de guerre mais aussi un agent dont l'utilisation est particulièrement envisagée pour des attentats terroristes. La culture des graines pour l'industrie des oléagineux rend cette molécule particulièrement facile à produire et à posséder. Sa toxicité et les symptômes associés sont peu spécifiques et très variables selon son mode d'administration : les voies respiratoire et parentérale se révèlent les plus toxiques. Même si la contamination des aliments et des sources d'eau potable est envisageable, l'aérosol représente le mode de dissémination préférentiel pour une utilisation meurtrière. La ricine nécessite des procédures de protection et de décontamination strictes.

Article reçu le 7.3.2002, accepté le 6.6.2002

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. PASTAN (I.I.), KREITMAN (R.J.) – Immunotoxins for targeted cancer therapy – *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 1998, 6, 53-88.
2. LUGNIER (A.A.J.), CREPPY (E.E.), DIRHEIMER (G.) – La ricine, protéine toxique du ricin (*Ricinus communis*) – *Pathol. Biol.*, 1980, 28, 127-139.
3. SANDVIG (K.) – Shiga toxins – *Toxicon*, 2001, 39, 1629-1635.
4. SANDVIG (K.), GRIMMERR (S.), IVERSEN (T.G.), RODAL (K.), TORGERSEN (M.L.), NICOZIANI (P.), VAN DEURS (B.) – Ricin transport into cells : studies of endocytosis and intracellular transport – *Int. J. Med. Microbiol.*, 2000, 290, 412-420.
5. OLSNES (S.), KOZLOV (J.V.) – Ricin – *Toxicon*, 2001, 39, 1723-1728.
6. MADSEN (J.M.) – Toxins as weapons of mass destruction – *Clin. Lab. Med.*, 2001, 21, 3, 593-605.
7. KOPFERSCHMITT (J.), FLESH (F.), LUGNIER (A.), SAUDER (P.), JAEGER (A.), MANTZ (J.M.) – Acute voluntary intoxication by ricin – *Hum. Toxicol.*, 1983, 2, 239-242.
8. CASHAMNN (J.R.) – Emergency response to chemical and biological agents. – Ed. Lewis, New York, 2000.
9. DARBY (S.M.), MILLER (M.L.), ALLEN (R.O.) – Forensic determination of ricin and the alkaloid marker ricinine from castor bean extracts – *J Forensic Sci.*, 2001, 46, 1033-1042.
10. ANONYME – Guide pour l'investigation épidémiologique : la ricine – *Institut de Veille Sanitaire*, 2001.

11. *KNIGHT (B.)* – Ricin - a potent homicidal poison – *Br. Med. J.*, 1979, 1, 350-351.
12. *FINE (D.R.), SHEPHERD (H.A.), GRIFFITHS (G.D.), GREEN (M.)* – Sub-lethal poisoning by self-injection with ricin – *Med. Sci. Law*, 1992, 32, 70-72.
13. *POLI (M.A.), RIVERA (V.R.), HEWETSON (J.F.), MERRILL (G.A.)* – Detection of ricin by colorimetric and chemiluminescence E – *Toxicon*, 1994, 32, 1371-1377.
14. *SHYU (R.H.), SHYU (H.F.), TANG (S.S.)* – Colloidal gold-based immunochromatographic assay for detection of ricin – *Toxicon*, 2002, 40, 255-258.
15. *MACKINNON (P.J.), ALDERTON (M.R.)* – An investigation of the degradation of the plant toxin, ricin, by sodium hypochlorite – *Toxicon*, 2000, 38, 287-291.

VIENT DE PARAÎTRE

LE RAISONNEMENT MÉDICAL

Jean-Baptiste PAOLAGGI et Joël COSTE

Puis-je me contenter de mon examen clinique ou est-il nécessaire de faire pratiquer des explorations complémentaires pour mon patient ? Si oui, laquelle sera la plus utile ? Mon malade va-t-il vraiment bénéficier du traitement dont on me vante les mérites ? J'ai lu plusieurs articles sur ce sujet. Aucun ne dit la même chose. Qui dois-je croire ?

Quel médecin praticien ne se pose, plusieurs fois par jour, ces questions ?

La médecine actuelle s'exerce au sein d'une science innovante, en continu renouvellement. Par ailleurs, des mutations socio-culturelles majeures ont modifié profondément les conditions d'exercice de la médecine dans un monde en rapide transformation.

Ces changements impliquent aujourd'hui qu'un médecin souhaitant assurer la meilleure prise en charge possible de ses patients ne peut plus se contenter des connaissances qu'il a acquises pendant sa formation. Il doit prendre connaissance de la littérature médicale, mais, aussi, en apprécier la valeur pour séparer « le bon grain de l'ivraie » dans l'afflux de plus en plus important des nouveautés et des informations.

Pour juger puis, le cas échéant, appliquer au mieux ces nouveautés, une méthode à la fois rigoureuse, à la hauteur de celle qui permet l'explosion des progrès médicaux, et éthique, respectant la vocation humaniste de la médecine, devient indispensable au praticien dans son exercice quotidien. Il s'agit du raisonnement médical.

Dans cet ouvrage, les auteurs ont développé une réflexion appuyée sur les données de la littérature et formalisé l'expression du raisonnement médical dans les différents domaines de l'activité médicale de soins : le diagnostic, le pronostic, la thérapeutique et la prévention. Cet ouvrage doit permettre aux étudiants, mais aussi aux praticiens, de se familiariser avec toutes les notions devenues indispensables à l'exercice actuel de la médecine.

Les auteurs : Jean PAOLAGGI, ancien médecin des hôpitaux, est professeur émérite à l'Université Paris V et membre de l'Académie nationale de médecine.

Joël COSTE est maître de conférence-praticien hospitalier en biostatistique et santé publique à l'Université Paris V (Faculté Cochin-Port Royal).

Tous deux ont une expérience approfondie dans la pratique des soins et de l'enseignement et ont conduit ou collaboré à de nombreux travaux de recherches clinique et d'évaluation.

ISBN 2 84371 108 8 – Format 17,5 X 26 – Pages 268 – Prix : 21,50 euros.

Éditions **ESTEM** – 7, rue Jacquemont 75017 Paris. Contact presse : Katia PIERRET – Tél. : 01 53 06 94 94 – Fax : 01 53 06 95 00.