



FICHE TECHNIQUE RICINE

I. OBJECTIFS

Actualiser les connaissances concernant les intoxications par la ricine afin de faciliter la détection et d'harmoniser la prise en charge des patients en cas d'exposition à cet agent, de la phase préhospitalière à l'hospitalisation.

IMPORTANT

L'observation de plusieurs cas présentant un tableau syndromique similaire sévère ou s'aggravant malgré une prise en charge classique (ex. tableau de TIAC pour une intoxication par ingestion ou respiratoire pour une intoxication par inhalation) au sein d'une population **ayant collectivement, sur un intervalle de temps commun, partagé** un site géographique ou consommé une source commune d'eau ou d'aliment doit faire suspecter **une cause infectieuse ou toxique**, (restaurant d'entreprise, établissement recevant du public, transports en commun, salle de spectacles, etc.).

Dans le contexte actuel de renforcement de la menace bioterroriste, la possibilité d'une intoxication par la ricine doit être évoquée.

Les différents tableaux cliniques sont présentés dans la cette fiche.

RAPPEL

Toute suspicion d'intoxication par la ricine doit faire l'objet d'un signalement sans délai à l'ARS.

Toute suspicion d'intoxication par la ricine doit faire l'objet d'un signalement sans délai à l'un des Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV)

II. DOMAINE D'APPLICATION

Fiche technique destinée aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge initiale des patients en cas d'évènement de nature NRBC-E.

III. DOCUMENTS DE REFERENCE

- Guide toxines - Stratégies de réponse face à une menace d'agression mettant en œuvre des toxines ministère chargé de la santé - septembre 2010 ;
- Les risques NRBC savoir pour agir, 2e édition (2010) JD Cavallo, C Fuilla, F Dorandeu, P Laroche, D Vidal.
- Fiches Piratox/Piratome de prise en charge thérapeutique de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (2010) : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/300eb56375ae294424b36f0561196ef6.pdf
- Response to a Ricin Incident: Guidelines for Federal, State, and Local Public Health and Medical Officials, https://emergency.cdc.gov/agent/ricin/pdf/ricin_protocol.pdf (2006)

IV. SOMMAIRE

- A. Origine et production
- B. Classification et propriétés physico chimiques
- C. Toxicité

- D. Détection/Identification
- E. Décontamination
- F. Symptomatologie
- G. Diagnostic différentiel
- H. Traitement hospitalier

A. Origine et production

La ricine est une toxine présente à la concentration de 1 à 10% dans les graines de ricin (et jusqu'à 0,5% en masse), *Ricinus communis*. Le ricin est une euphorbe cultivée industriellement pour son huile, matière première pour la production de lubrifiants, peintures, vernis, plastiques, cosmétiques et fibres synthétiques. L'huile est encore employée comme laxatif en pharmacie.

L'extraction est simple, *via* des méthodes couramment utilisées en biochimie préparative : après pressurage de la graine et extraction de l'huile par des solvants organiques, il est possible de produire de l'acide ricinoléique. La toxine reste dans le tourteau et n'est pas présente dans l'huile. L'extraction de la ricine se fait après action de solvant aqueux sur le tourteau. Cette toxine végétale est très toxique et peut être utilisée à visée malveillante.

B. Classification et propriétés physico chimiques :

Classification

- Catégorisé B par le CDC d'Atlanta
- ICD-10 : T62.2

Propriétés physico-chimiques

- Poudre sèche amorphe ou cristalline, inodore, insipide et de couleur grise-blanche ;
- Soluble dans l'eau, stable à température ambiante et en pH acide ;
- Résiste aux traitements chimiques usuellement utilisés pour la purification de l'eau
- Sensible à l'osmose inverse, au charbon actif et à l'hypochlorite de sodium (20 minutes à 100 mg.L⁻¹ et à la chaleur (10 min à 80°C ou 1 heure à 50°C en fonction du pH)
- Non volatile, mais peut être mise en suspension et la formulation d'un aérosol stable est possible ;
- Risque d'aérosol après centrifugation de l'échantillon qui doit se pratiquer sous hotte chimique.

C. Toxicité

Structure

Protéine de 65 000 daltons, formée de 2 chaînes peptidiques A et B de même taille et reliées par un pont disulfure. Une fois fixée par la chaîne B à la paroi cellulaire, la chaîne A, responsable des propriétés toxiques, inhibe la synthèse des protéines, engendrant une mort cellulaire. La rupture du pont disulfure entre les 2 chaînes permet l'inactivation de la ricine.

Mode d'action toxique

La chaîne B possède une activité lectine permettant la fixation de la toxine sur les résidus galactoses ou N-acétylgalactosamines d'une glycoprotéine de membrane puis son endocytose. L'activité biologique de la chaîne A se situe au niveau de la sous-unité 60S des ribosomes. Il y a déadénylation catalytique de l'ARN, ce qui arrête la synthèse protéique et provoque la mort cellulaire. Une seule molécule de ricine suffit à tuer une cellule.

Doses toxiques

Chez l'adulte, la dose létale minimale serait d'1 mg.kg⁻¹ par voie orale, de l'ordre de 1 à 3 µg.kg⁻¹ par voie parentérale et pour la voie inhalée, la Ct50 est estimée à 4 à 20 mg.min.m⁻³ pour un homme de 70 kg.

Mode de contamination

- Agent non contagieux – pas de transmission interhumaine ;
- Contamination par ingestion (eau/aliments), inhalation (ricine aérosolisée) ou injection (IM, IV, SC). Ces deux dernières étant considérées comme les voies d'exposition les plus mortelles ;
- Intoxication accidentelle possible (ex : consommation de graines de ricin par de jeunes enfants ou animaux domestiques).

Toxicocinétique

- Absorption : faiblement absorbée par voie orale et l'absorption cutanée est peu probable exceptée si la barrière cutanée est lésée ;
- Distribution : dépend du mode d'administration, par voie digestive, la majorité de la ricine est retrouvée dans l'intestin dans les premières 24 heures, par voie inhalée la plus grande partie s'accumule dans les poumons et les voies respiratoires, par voie intraveineuse elle dissémine dans tout l'organisme ;
- Métabolisme : non connu ;
- Excrétion : principalement fécale si ingestion, excrétion urinaire est faible et retardée (de 2 à 4 jours post exposition).
- Chez la femme enceinte : la ricine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. Des effets tératogènes ont été rapportés dans une observation après ingestion d'huile de ricin dans les 8 premières semaines de grossesse ;

D. Détection/Identification

La détection de ricine dans des échantillons environnementaux ou plasmatiques, et la détection de ricinine dans les urines, peut être effectuée par des méthodes analytiques spécialisées auprès de certains laboratoires du réseau Biotox-Piratox : coordonnées transmises par la cellule nationale de conseil (CNC) une fois la prise de contact effectuée par l'ARS. La $\frac{1}{2}$ vie courte (de l'ordre de 2 à 8 jours) et biphasique de la toxine limite la détection aux premières 24h après l'intoxication.

Pour la détection de la ricine dans le plasma humain, les établissements de santé de référence (ESR) et les centres hospitaliers universitaires des 11 agglomérations prioritaires disposent d'un test immuno-enzymatique développé par le CEA : test ELISA Ricine eZYDIAG®.

Dans l'eau

- Méthode de référence : ELISA avec un seuil de détection de 1 à 500 ng.mL⁻¹.
- Indicateurs indirects d'une contamination des eaux par la ricine : augmentation du carbone organique total et demande en chlore.
- Spectrométrie de masse

Chez l'être humain

- Peut être identifiée et dosée dans le plasma et les urines (ricinine) ;
- Détectable dans le plasma dès le 1^{er} jour, et après 2 à 4 jours post exposition dans les urines.
- A défaut, par des techniques rapides de type « test unitaire », sur certaines matrices uniquement ;
- Par ELISA (*gold standard* - sensibilité de 25 pg.mL⁻¹ plasma) ou autres techniques spécialisées ;
- Par spectrométrie de masse non validée sur matrice biologique humaine.

Nb : la ricine a une forte fixation tissulaire et les taux circulants ne reflètent pas la charge corporelle. La persistance de taux plasmatiques élevés ainsi que l'élimination urinaire prolongée permettent de confirmer un diagnostic établi tardivement.

Échantillons et prélèvements chez l'être humain

1. Les échantillons biologiques habituels devant la prise en charge d'un tel tableau : (recherche des étiologies diagnostiques habituelles et suivi des constantes biologiques pour monitoring du patient), ainsi que les échantillons spécifiques pour envoi dans un laboratoire spécialisé désigné par l'ARS (laboratoire de l'établissements de santé de référence et des centres hospitaliers universitaires des 11 agglomérations prioritaires ®) pour infirmer ou confirmer le diagnostic d'intoxication, sont à emballer en triple

Version du : 26 novembre 2020	Nombre de pages : 8
	Page : 3

emballage, catégorie B. (sang total prélevé sur 2 tubes EDTA ou citrate et/ou échantillons d'urines dans un contenant hermétique sans conservateur).

E. Décontamination externe

ATTENTION

En cas de suspicion d'exposition à de la ricine par aérosol ou par poudre, les professionnels intervenants en zone contaminée ou effectuant la prise en charge d'un patient exposé à un aérosol non décontaminé doivent :

- Utiliser un **équipement de protection individuelle adapté** (masque FFP2, lunettes de protection, calot ou charlotte à usage unique, combinaison Tyvek ou surblouse à usage unique, paire de gants à usage unique, bottes ou à défaut surbottes) ;
- **Assurer la décontamination d'urgence des victimes** en protégeant les voies respiratoires et le tractus digestif d'une possible ingestion (masque type FFP2), complétée par une décontamination approfondie (douche). Si le patient porte des lentilles de contact, les enlever dans la mesure du possible et rincer les yeux avec de l'eau tiède ou une solution de NaCl à 0,9%.

En cas d'exposition par ingestion ou inoculation : la décontamination n'est pas nécessaire.

F. Symptomatologie

La symptomatologie de l'intoxication par la ricine est dose dépendante, fonction de la voie d'exposition et non pathognomonique. Les diagnostics différentiels doivent être envisagés. Les principaux signes biologiques sont non spécifiques et sont le reflet des défaillances relatives à l'intoxication en cause.

Symptomatologie d'une intoxication par ingestion

- **Les premiers signes apparaissent dans un délai de 3 à 6 heures**, mais peuvent dans des cas exceptionnels être retardés de quelques jours.
- **Une intoxication légère peut entraîner** : nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleur abdominale. Dans les cas bénins, les symptômes disparaissent souvent en 24 heures.
- **En cas d'empoisonnement modéré à grave**, les symptômes gastro-intestinaux peuvent progresser (4 à 36 heures) vers des hématoméses, un mélaena. Une déshydratation secondaire est observable dans un tiers des cas, avec une hypotension voire une défaillance circulatoire. Dans les cas graves, la mort peut survenir dans les 36 à 72 heures, dans un tableau de collapsus réfractaire. Les signes neurologiques observés (crampes, faiblesse musculaire, vision trouble, altération de la conscience, convulsions) seraient plutôt la conséquence des pertes hydroélectrolytiques massives. Par la suite (2 à 5 jours après l'exposition), une nécrose hépatique et une insuffisance rénale peuvent apparaître ainsi qu'une atteinte des surrénales.

Symptomatologie d'une intoxication par inhalation

- **Dans un délai variant de quelques minutes à plusieurs heures (8 heures)**, apparition de signes d'irritation du nez, de la gorge et des yeux (sensation de brûlure, larmoiement, conjonctivite plus ou moins sévère), d'une hyperréactivité des voies respiratoires hautes, puis d'une toux, dyspnée, ou de symptômes pseudo-grippaux (fièvre, faiblesse, myalgies, arthralgies).
- **Le tableau peut évoluer vers un œdème pulmonaire à haute perméabilité** (visible à la radiographie), un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) dans les 24 à 48 heures. Dans les cas graves, la mort peut survenir par détresse puis insuffisance respiratoire en 36 à 72 heures.
- Très allergisantes, les extraits des graines de ricin peuvent entraîner des **réactions anaphylactiques graves** jusqu'à un état de choc.

Symptomatologie d'une intoxication par injection

- Une **douleur au point d'injection** est évocatrice de ce type d'intoxication ;
- Les symptômes initiaux apparaissent le plus souvent dans un délai de 3 à 6 heures et peuvent inclure une **faiblesse généralisée et des myalgies** ;

- La **progression de l'intoxication (24 à 36 heures)** peut inclure une nécrose locale au point d'injection, des nausées et vomissements, de la fièvre, une hypotension, une hémorragie gastro-intestinale, une défaillance multiviscérale et la mort ;
- **Dans les cas bénins**, les symptômes peuvent disparaître en quelques jours (10 jours) ;
Dans les cas graves, la mort peut survenir dans les 36 à 48 heures ;

Arguments biologiques (non spécifiques, non systématiques, variables selon la sévérité)

- Hémococoncentration ;
- Hyponatrémie, hypokaliémie ;
- Hyperleucocytose ;
- Hypoglycémie ou hyperglycémie ;
- élévation des enzymes hépatiques (cytolyse hépatique) ;
- Hyperbilirubinémie ;
- élévation de l'urée et de la créatinine sanguines,
- Hématurie
- Acidose métabolique.

Imagerie

- En cas de contamination des voies respiratoires, l'imagerie pulmonaire montre des infiltrats bilatéraux sans spécificité. Il n'y a pas de médiastinite contrairement aux formes pulmonaires du charbon.

G. Diagnostics différentiels

Le tableau des principaux diagnostics différentiels est consultable en annexe 1.

H. Traitement médical

Actuellement, la fabrication d'anticorps monoclonaux antiricine et d'inhibiteurs synthétiques à visée thérapeutique n'étant encore qu'au stade expérimental, il n'existe **pas d'antidote ni de traitement spécifique**.

Les patients symptomatiques doivent être surveillés en unité de soins continus.

La prise en charge médicale réalisée en milieu hospitalier est réanimatoire et vise à **maintenir les fonctions vitales**.

Principes de prise en charge de l'intoxication par ingestion

- Si le patient se présente dans l'heure qui suit et sans vomissements, l'administration d'une dose à 1g.kg^{-1} de charbon actif est possible (max 50 g) ;
- Respect des diarrhées et des vomissements (éliminent de la ricine) ;
- Correction des pertes hydroélectrolytiques ;
- Surveillance clinique et biologique des fonctions rénale, hépatique et cardiopulmonaire ;
- Maintien de l'hémodynamique cardiaque si besoin à l'aide d'amines vasopressives.

Principes de prise en charge de l'intoxication par inhalation

- Maintien d'une hématoxémie suffisante par oxygénothérapie et le cas échéant par ventilation assistée avec PEEP voire ECMO.
- Correction attentive des pertes hydroélectrolytiques ;
- Surveillance clinique et biologique des fonctions rénale, hépatique et cardiopulmonaire ;
- Maintien de l'hémodynamique cardiaque si besoin à l'aide d'amines vasopressives.
- Les AINS peuvent être utilisés afin d'agir sur les lésions cellulaires et les symptômes induits.

Prise en charge de l'intoxication par injection :

- Maintien des fonctions vitales par l'utilisation des techniques habituelles de réanimation.

Version du : 26 novembre 2020	Nombre de pages : 8
	Page : 6

ANNEXE 1
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Ingestion et symptômes gastro-intestinaux		
	Agent chimique ou toxine	Agent infectieux
Symptômes gastro-intestinaux localisés	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrocarbures simples • Détergents forts • Agents caustiques (corrosifs, acides, bases) • Produits pharmaceutiques (colchicine, salicylates, digoxine) • Champignons (ex. : Bolets, Lactaires) • Espèces végétales (ex : Phytolacca, certaines solanacées) • Intoxication diarrhéique aux fruits de mer 	<ul style="list-style-type: none"> • Agents variés d'entérites ou gastroentérites sévères voire hémorragiques (de façon non exhaustive : <i>Escherichia coli entéro-hémorragique (STEC ou EHEC)</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Rotavirus etc....</i>) • Pour les formes peu sévères : Entérotoxines (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Bacillus cereus</i> de type I et <i>Clostridium perfringens</i>) • Anisakiase
Défaillance multi-viscérale	<ul style="list-style-type: none"> • Abrine (<i>Abrus precatorius</i>) • Métaux (ex. : arsenic, mercure, cuivre, plomb, etc.) • Champignons (ex. : <i>Amanita phalloides</i>) • Produits pharmaceutiques (ex : colchicine, anticancéreux antimétabolite) 	Tout agent infectieux pouvant provoquer une septicémie.

Inhalation et symptômes respiratoires		
Agent chimique ou toxine	Agent infectieux	Maladies pulmonaires
<ul style="list-style-type: none"> • Gaz irritants : ozone, oxydes d'azote, CS • Gaz suffocants: chlore, phosphine, phosgène, • Fièvre des fondeurs (soudeurs) • Fièvre des polymères • Irritants particulaires : fumée, vapeurs, poussières • Paraquat • Abrine (<i>Abrus precatorius</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pathogènes bactériens ou viraux responsables de pathologie pulmonaire diffuse et sévère. De façon non exhaustive : • Grippe • Légionellose • Fièvre Q • Coronavirus etc... • Et, parmi les agents du risque biologique : peste pulmonaire, charbon, tularémie pulmonaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Décompensation d'une BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) • Crise d'asthme