

VIGI_{tox}

n° 8, mars 1995

Service de Pharmaco-Toxicovigilance et Centre Anti-Poisons
Hôpital E. Herriot, Lyon



EDITORIAL

L'ouvrage " *Décideurs tous risque. Du bon usage de l'Epidémiologie*" que viennent de publier deux médecins épidémiologistes (W.Dab & M.Goldberg) et deux énarques (E.Mengual & Ch.Rollet) aux Editions Frison-Roche (Paris, décembre 1993), illustre, avec talent et humour, les difficultés de l'analyse du risque et de sa gestion. Orienté vers l'utilité et les limites de l'usage des données épidémiologiques dans la prise de décisions en matière de risques pour la santé publique, cet ouvrage pose quelques questions fondamentales qui vont bien au-delà de la seule épidémiologie, et intéressent la Toxicovigilance.

L'analyse du risque doit en effet reposer sur des éléments objectifs : potentiel toxique chez l'animal, observation des effets pour la santé dans une population déterminée, conditions d'exposition précises (notamment quel toxique et quelle concentration). Une fois caractérisés les éléments du risque, celui-ci peut être évalué, et finalement jugé acceptable ou non. S'il est inacceptable, des mesures devront être prises pour le limiter ou le supprimer. C'est alors que les experts laissent la place aux politiques. Ce livre a le mérite de rappeler là où s'achève la responsabilité des premiers et là où commence celle des seconds. A méditer...

Professeur Jacques Descotes
Centre Anti-Poisons de Lyon

ANALYSE DU RISQUE EN TOXICOLOGIE

Au cours des dix dernières années, la notion d'évaluation du risque ("risk assessment") a été de plus en plus utilisée par les toxicologues et les professionnels de santé. Sans doute, parce qu'il s'agit d'une préoccupation encore récente et donc mal codifiée, mais aussi relevant d'une approche par essence multidisciplinaire, l'évaluation du risque reste mal définie ce qui est un obstacle majeur à son développement. L'objectif de cette introduction est de proposer quelques notions générales permettant de positionner le problème et de lever certaines ambiguïtés.

DEFINITIONS

En l'absence de définition admise par tous, chaque auteur utilise sa propre définition dans le contexte qui le pré-occupe.

Danger

Le danger ("hazard" des anglo-saxons, parfois traduit en français par aléas) est la propriété ou la capacité pour un xénobiotique d'exercer un effet indésirable ou toxique. Toute la toxicologie classique est tournée vers l'identification du danger des expositions toxiques (qu'elles soient médicamenteuses, professionnelles, environnementales ou autres).

Risque

Le risque s'oppose au danger. C'est la probabilité pour qu'un événement indésirable survienne à la suite d'une exposition toxique (on ne parle pas de risque lorsqu'on s'attend à un événement favorable !). La notion de risque englobe donc celle d'incertitude.

Evaluation du risque

C'est le "risk assessment", processus destiné à décrire et quantifier le risque associé à une substance toxique sur la base des données toxicologiques obtenues chez l'animal, et éventuellement chez l'homme, de la mise en évidence d'une relation dose-réponse, et de données concernant l'exposition humaine, réelle ou estimée.

Estimation du risque

Souvent confondue avec la précédente, il s'agit du processus qui consiste à mesurer la probabilité pour que le risque se manifeste concrètement dans la population générale ou dans un groupe à risque.

Analyse du risque

Elle recouvre en fait l'ensemble constitué par l'identification du danger, l'évaluation, l'estimation et finalement la perception du risque. Ce dernier aspect est très important et ouvre l'analyse du risque sur le politique dont relève totalement la gestion du risque, encore que l'analyse du risque se doit d'élaborer des méthodes permettant de juger de l'efficacité des mesures prises. L'analyse du risque apparaît donc nettement comme un domaine à la frontière de la toxicologie et des sciences humaines.

ELEMENTS DE L'ANALYSE DU RISQUE

Différents modèles ont été développés pour l'analyse du risque. Ils prennent en compte 4 éléments qui sont séparés au départ pour une meilleure compréhension, et finalement réunis dans une conception globale du problème.

Origine ou source du risque

Etudier l'origine du risque consiste à connaître la composition de la formulation commercialisée (et donc l'intégralité de ses composants et leur proportion exacte au sein de la formulation), la liste des produits commerciaux qui comportent cette substance, la quantité fabriquée et/ou commercialisée par unité de temps.

L'origine du risque doit faire l'objet d'une surveillance attentive permettant de stocker des données pertinentes pour détecter toute modification d'un paramètre, par exemple suivi des chiffres de production, des modalités d'utilisation, de consommation ou d'élimination de la substance... Les dosages dans l'air, l'eau, la chaîne alimentaire, ou les liquides biologiques des individus exposés... permettent de quantifier l'origine du risque; ils seront également utiles pour vérifier l'efficacité des mesures mises en oeuvre pour limiter le risque. Toutefois, l'intérêt des dosages est souvent atténué par leur caractère rétrospectif, par la pertinence des paramètres choisis, et par leur coût élevé, volontiers rédhibitoire.

On cherche parfois à recueillir des données dans des conditions particulières, mais bien contrôlées: étude rétrospective d'une catastrophe chimique, simulation d'une telle catastrophe..., en dépit de la pertinence discutable des conditions extrêmes qui sont mises en jeu.

Exposition

C'est la durée, l'importance, le taux d'exposition, la ou les voie(s) d'exposition, le nombre, la nature et les caractéristiques particulières des sujets exposés (population à haut risque, âge, sexe, métier). Lorsqu'il

s'agit d'un médicament, voire d'un toxique professionnel, il est possible de calculer directement l'exposition. Cela n'est plus possible lorsqu'il s'agit d'un polluant de l'environnement, ou d'une substance présente, par exemple, dans de multiples formulations à usage domestique. Il devient alors nécessaire d'utiliser des modèles mathématiques plus ou moins complexes pour estimer le niveau d'exposition.

Conséquences pour la santé

Il s'agit de déterminer la gravité et les caractéristiques de l'effet anticipé en prenant en compte la composition de la population concernée (population générale, groupes à risque). Ces conséquences pourront s'exprimer en nombre de morts dans une population donnée, ou plus généralement en taux de survenue d'un événement particulier. Les registres de maladies (cancer, maladies sentimentales) sont tout particulièrement utiles dans ce contexte.

Les conséquences pour la santé seront appréciées sur la base des données toxicologiques disponibles, c'est-à-dire sur l'identification du danger. Cette identification repose chez l'animal sur la mise en évidence d'organes-cibles, sur la démonstration d'une relation dose-réponse, l'existence ou l'absence d'un seuil d'apparition de l'effet toxique ('No Observable Effect Level' ou 'Low Observable Effect Level'). L'extrapolation restant délicate, l'usage des coefficients de sécurité (ou d'incertitude) s'est généralisé.

Idéalement, il faudrait pouvoir disposer de données humaines, et notamment de données épidémiologiques. Cependant celles-ci sont rares pour des raisons méthodologiques (complexité des phénomènes, multiples facteurs confondants), éthiques (toxicité anticipée chez l'homme) et/ou financières (coût lié à la durée de ces études, à la taille de l'échantillon...).

Caractérisation du risque

Il s'agit de l'étape finale dont le but est de quantifier le risque en termes de probabilité. En fait, il est rarement possible de mesurer le risque avec une précision permettant qu'une diminution de n% de la couche d'ozone sera responsable d'une augmentation de n% du risque de mélanome cutané.

En pratique, les données pertinentes étant rarement disponibles, on se contente généralement d'une estimation grossière, plus ou moins subjective. On utilise parfois des estimations comparatives qui permettent d'approcher le risque à l'aide d'une échelle théorique prenant en compte un ensemble de critères (par exemple, index de Hagen et risque de rupture d'un barrage), mais cette évaluation n'est d'aucune utilité lorsqu'il s'agit de décider si le risque est acceptable ou non.

Un élément essentiel du risque est l'incertitude. L'incertitude que prennent en compte, de manière pragmatique, les coefficients classiques de sécurité, est liée à de multiples facteurs souvent associés et intriqués : erreur dans la mesure des effets, caractère rétrospectif des études, difficulté d'interprétation des données, valeur empirique de certaines observations, choix des modèles expérimentaux ou mathématiques. Mais c'est surtout la variabilité interindividuelle de sensibilité vis-à-vis d'un effet toxique qui est responsable de cette incertitude.

On peut utiliser schématiquement 2 méthodes pour prendre en compte cette incertitude. La méthode classique consiste à définir la probabilité pour qu'un événement donné survienne ou non. Comme pour toute analyse de ce type, on cherchera à définir l'erreur alpha (ou probabilité de faux positifs) et l'erreur bêta (ou probabilité de faux négatifs). Une autre méthode repose sur le théorème de Bayes qui consiste à déterminer si la probabilité pour qu'un événement survienne se situe à l'intérieur ou non d'un intervalle de confiance calculé sur la base de l'expérience antérieure ou des données disponibles.

APPRECIATION FINALE DES RESULTATS

Toute analyse du risque, quel qu'il soit, a pour but de déterminer si ce risque est acceptable ou non, et si non, si des mesures de réduction ou de contrôle sont possibles. L'acceptabilité du risque dépend beaucoup de la perception que l'on en a, perception qui peut être différente selon qu'elle est le fait du grand public ou d'experts, ou encore qu'elle est fondée sur des considérations socio-culturelles, politiques ou autres. Pour être acceptés, les résultats de l'analyse d'un risque doivent être :

- logiques, c'est-à-dire en accord apparent avec les données théoriques ou l'état des connaissances au moment considéré.
- complets, afin d'éviter autant que possible la simplification et les facteurs confondants.
- raisonnables, c'est-à-dire qu'ils ne doivent pas inclure un degré excessif d'incertitude, ou bien refléter l'opinion d'experts douteux, mais au contraire prendre en compte les inquiétudes du public.

En effet, le risque est plus difficilement accepté s'il est lié à une catastrophe chimique imprévisible; si son origine (ou sa source) n'est pas familière ou involontaire; s'il met en jeu des enfants ou les générations futures; s'il est générateur d'anxiété ou d'un sentiment d'impuissance; s'il est inégalement réparti dans la société; s'il est lié à des activités peu appréciées ou dévalorisées; s'il est irréversible ou provoqué par l'homme.

Qui compare les risques supposés ou réels du tabagisme passif, de la dioxine ou des additifs alimentaires, à l'accroissement de 0,2% par semaine du risque de mourir au-delà de 30 ans ? La perception du risque est toujours aléatoire, empreinte d'optimisme ou de pessimisme plus ou moins injustifiés.

CONCLUSION

L'analyse du risque est beaucoup plus qu'une simple évaluation du risque basée sur les données obtenues au cours des essais de toxicité. Ce doit être une démarche rigoureuse intégrant l'identification objective du danger (toxicité), l'importance et la gravité des conséquences pour la santé qui sont susceptibles d'être observées, la probabilité de survenue de ces conséquences, et finalement l'acceptation du risque qui dépend beaucoup de la perception que l'on en a.

L'analyse rigoureuse du risque pourra conduire à une gestion raisonnable et raisonnée de ce risque, gestion basée sur des mesures visant à le contrôler ou le réduire. En retour, l'analyse du risque sera utile pour juger de l'impact de ces mesures. Mais quelle que soit sa pertinence et son objectivité, l'analyse du risque n'est pas synonyme de prise de décision, c'est-à-dire de gestion du risque.

QUESTIONS/REPONSES

Question: *Un homme de 52 ans, non-fumeur, cirrhotique sévère depuis 15 ans, a présenté à son retour au domicile une fièvre à 39,6°C d'installation brutale, accompagnée de frissons, céphalées, nausées, vomissements, sensation de soif importante et d'un goût métallique dans la bouche. L'examen clinique ne retrouvait aucun signe permettant d'orienter le diagnostic vers une pathologie infectieuse ni vers une décompensation ascitique. L'auscultation cardio-pulmonaire était normale malgré le signalement par le patient d'une sensation d'oppression thoracique. Revu le lendemain matin, il est apyrétique mais très asthénique; il se plaint d'une haleine fétide et d'abondantes sueurs. La température (jusqu'à 40,2°C), les frissons et une légère dyspnée ont persisté toute la nuit, insensibles à la prise de paracétamol. La biologie standard est sans particularité en dehors d'une polynucléose modérée à 12 000; la RxP est normale. Le sujet évoque alors le rôle de son travail: employé dans une entreprise de démolition, il signale l'existence d'épisodes fébriles analogues, survenus dans les mêmes circonstances, à savoir la découpe au chalumeau de tôles galvanisées. Qu'en pensez-vous ?*

Réponse: Il s'agit d'une "fièvre des métaux" typique, pathologie probable-ment souvent méconnue en raison du caractère bénin des symptômes et de la brièveté de l'évolution. Identifiée dès le début du 19^{ème} siècle, la fièvre des métaux possède plusieurs synonymes (fièvre des fondeurs, des soudeurs, des zincueurs, maladie des braseurs...) attestant des diverses circonstances professionnelles où elle est susceptible de survenir. Le plus souvent, elle résulte de l'inhalation de vapeurs et fumées d'**oxyde de zinc**, produites par le chauffage à haute température (à 900°C) de pièces métalliques galvanisées (c'est à dire recouvertes d'un film de zinc) ou d'alliages contenant du zinc (laiton, maillechort) lors d'opérations de soudure ou de coupe, à l'arc ou au chalumeau. Dans la majorité des cas, il s'agit de travaux effectués dans des locaux exigus, peu ou mal ventilés; parfois, des activités de bricolage sont en cause.

L'oxyde de zinc n'est pas le seul agent étiologique de ce syndrome fébrile qui peut survenir également lors de l'exposition à des fumées de nombreux autres métaux ou métalloïdes et leurs oxydes: avant tout le cuivre mais aussi l'aluminium, l'antimoine, le cadmium, l'étain, le fer, le magnésium, le manganèse, le mercure, le nickel... Outre le soudage et l'oxycoupage, les principaux secteurs professionnels sources d'exposition sont la métallurgie du zinc, la galvanoplastie, la métallurgie du bronze (alliages cuivre/étain) et les fonderies de métaux non-ferreux où le zinc est une impureté dans certains minerais.

Le **tableau clinique classique** est tout à fait caractéristique. Les troubles apparaissent 4 à 8 heures après l'exposition, le plus souvent en fin de journée, parfois avec un délai pouvant aller jusqu'à 24 heures. Ils peuvent aussi bien survenir dès la première exposition qu'au bout de plusieurs semaines ou mois de travail. Une brutale sensation de malaise général avec asthénie, céphalées et nausées précède l'installation d'une hyperthermie parfois sévère (40-41°C), avec frissons et myalgies diffuses. De façon assez constante, on retrouve une sensation de brûlure oculaire, un goût métallique dans la bouche et des signes irritatifs des voies aériennes supérieures. L'auscultation est normale dans la majorité des cas; rarement, des râles crépitants fins sont entendus aux bases.

Lorsque l'interrogatoire professionnel et la chronologie sont évocateurs, le diagnostic est évident et tout examen complémentaire inutile. La NF montre une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, maximale entre la 9^{ème} et la 11^{ème} heure, habituellement 12 à 16 000/mm³, exceptionnellement supérieure à 20 000/mm³. Le cli-ché thoracique, l'EFR

et la gazométrie sont normaux. Lorsqu'il est pratiqué, le lavage broncho-alvéolaire fournit un liquide hypercellulaire à polynucléaires avec, dans certains cas, présence de particules métalliques. Les dosages sanguins et/ou urinaires des métaux incriminés et notamment du zinc sont sans intérêt pour le diagnostic positif car ils peuvent être aussi bien normaux qu'élevés. Tout cède spontanément au bout de quelques heures, avec ou sans sueurs profuses, parfois une polyurie; l'asthénie et de vagues troubles digestifs peu-vent persister un peu plus longtemps. La durée totale moyenne de l'épisode n'excède pas 36 heures. La répétition de l'exposition induit une tolérance avec disparition progressive des accès fébriles; cette tolérance disparaît rapidement en cas d'éviction, week-ends ("fièvre du lundi matin") ou congés.

Le **pronostic** à long terme est en principe excellent, sans conséquence sur la fonction respiratoire. Cependant, des tableaux sensiblement différents de celui décrit ci-dessus ont été rapportés. Parfois, la fièvre est intriquée avec des signes cliniques et radiologiques évoquant un oedème ou un sub-oedème léSIONNEL: la présence dans les fumées de cadmium, connu pour provoquer une pneumonie chimique aiguë, est habituellement retrouvée. Dans d'autres cas, les manifestations sont d'évolution plus prolongée (plusieurs jours à plusieurs semaines) et s'accompagnent d'altérations diversement associées de la fonction respiratoire: syndrome obstructif plus ou moins retardé, hypoxémie, baisse de la DL_{CO} , images radiologiques interstitielles, lymphocytose ou éosinophilie dans le LBA. Si certains cas évoquent une pneumopathie d'hypersensibilité, d'autres sont en faveur d'une alvéolite toxique.

La **pathogénie** de la fièvre des métaux a fait l'objet de nombreuses théories et controverses. Un mécanisme immuno-logique avec formation de complexe immuns a été initialement évoqué, mais la survenue possible des troubles dès la première exposition n'est pas du tout en faveur de cette hypothèse. Un mécanisme immunotoxique "dose-dépendant" paraît beaucoup plus convaincant: la dénaturation des protéines alvéolaires par de fortes concentrations d'oxydes métalliques induirait une activation directe, non spécifique, des macrophages, à l'origine d'une libération de cytokines (interleukine-1, tumor necrosis factor...) provoquant la réaction hyperpyrétique générale et la réponse inflammatoire locale.

C'est par un même mécanisme que les produits de pyrolyse du polytétrafluoro-éthylène (le Téflon®) seraient à l'origine de la fièvre des polymères, observée dans l'industrie des matières plastiques fluorées. De même, le syndrome toxique des poussières organiques, syndrome fébrile non infectieux non allergique observé en milieu rural lors de l'expo-

sition massive à des poussières végétales contaminées par des spores fongiques, aurait une pathogénie analogue. Certains auteurs ont donc proposé de réunir ces affections sous une dénomination commune, les "fièvres d'inhalation".

Pour ce patient, la prévention des récurrences repose sur l'amélioration de l'hygiène de travail (ventilation appropriée, aspiration des fumées de soudage) et si nécessaire le port de protection respiratoire individuelle.

oOo

Question: *Un homme de 30 ans, sans antécédent notable, a été victime il y a 5 mois au cours de son travail d'une inhalation accidentelle de vapeurs concentrées d'oxychlorure de phosphore. Il a présenté dans les suites immédiates un bronchospasme rapidement régressif sous traitement symptomatique. Ensuite, sont apparues progressivement, chez ce sujet sans terrain atopique, des manifestations asthmatiformes avec toux, dyspnée et sibilances à l'auscultation. Ces troubles ne sont pas rythmés par le travail. La radiographie pulmonaire est normale, mais l'EFR montre une hyper-réactivité bronchique non spécifique persistante avec test à la méthacholine positif et un syndrome obstructif modéré. La recherche d'une sensibilisation aux pneumallergènes courants est négative. L'état respiratoire, stationnaire, nécessite l'administration permanente de β -2 mimétiques. Peut-on attribuer cette hyper-réactivité bronchique persistante à l'inhalation d'oxychlorure de phosphore 5 mois auparavant, en l'absence de toute ré-exposition ?*

Réponse: L'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) est un liquide incolore, volatil à température ambiante, d'odeur âcre et piquante. Sa principale utilisation est la fabrication d'esters phosphorés qui trouvent des applications comme plastifiants, fluides hydrauliques, retardateurs de combustion... Au contact de l'eau, le liquide s'hydrolyse en acides chlorhydrique et phosphorique. De même, lorsque l'atmosphère est humide, les vapeurs réagissent avec la vapeur d'eau en formant des fumées visibles, composées des mêmes acides, chlorhydrique et phosphorique.

L'oxychlorure de phosphore est caustique pour la peau et les muqueuses: les projections accidentelles sont à l'origine de sévères brûlures chimiques, cutanées et/ou oculaires. Les vapeurs sont moins irritantes que les produits d'hydrolyse. Elles peuvent pénétrer le poumon profond et s'hydrolysent au niveau des petites bronches et des alvéoles. Cliniquement, l'inhalation de faibles concentrations se traduit par des signes irritatifs oculaires (larmolement, conjonctivite), ORL (rhinite, laryngite) et respiratoires (sensation d'oppression thoracique, dyspnée, toux). A forte concentration, la brûlure chimique de l'épithélium bronchique provoque un œdème et un bronchospasme avec hypersécrétion muqueuse. L'atteinte de la membrane alvéolocapillaire entraîne un OAP léSIONnel, avec apparition d'un exsudat inflammatoire réactionnel.

En ce qui concerne ce patient, en l'absence de toute autre cause respiratoire, l'histoire clinique est très évocatrice d'un **syndrome de Brooks** ("reactive airways dysfunction syndrome" des anglo-saxons). Décrite en 1985, cette entité correspond à la persistance pendant des mois voire des années de crises d'asthme en rapport avec une hyperactivité bronchique non spécifique, probablement induite par une modification de la sensibilité des récepteurs situés dans la paroi bronchique, elle-même secondaire à la desquamation puis à la ré-épithélialisation consécutives à la brûlure chimique.

Les crises font donc suite à une exposition unique à de fortes concentrations de gaz, fumées ou vapeurs irritants, sans période de sensibilisation préalable. Suite à la publication princeps de Brooks (*Chest*, 1985, 88, 376-384), de nombreux cas ont ensuite été rapportés avec l'acide acétique, l'acide sulfurique, l'ammoniac, le chlore, le phosgène, les isocyanates... Il s'agit donc d'un asthme durable, non immunologique, avec test à la méthacholine positif et possible trouble ventilatoire obstructif. L'anatomo-pathologie est totalement différente de l'asthme allergique avec notamment absence d'infiltration éosinophile et de l'hyperplasie caractéristique des glandes muqueuses. Ce syndrome pourrait ainsi représenter de 3 à 6 % des asthmes professionnels.

INFORMATIONS DIVERSES

Réunions, Congrès

23^{èmes} Journées Nationales de Médecine du Travail du Bâtiment et des Travaux Publics, Lyon, 18 et 19 mai 1995.

Programme: Cœur et Travail dans le BTP.

Renseignements: APAS, 23 avenue Condorcet, 69626 Villeurbanne cedex, tél: 72 44 16 00

XXXIII^{ème} Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Grenoble, 12 et 13 octobre 1995.

Programme: intoxication du sujet âgé, prise en charge extra-hospitalière des intoxications aiguës.

Renseignements: Centre Anti-Poisons, C.H.U., BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, tél: 76 76 54 46

Information brève

18 641 personnes sont mortes d'intoxications médicamenteuses (volontaires et accidentelles) en Angleterre et au Pays de Galles entre 1983 et 1992 ! Il s'agit pour l'essentiel de médicaments obtenus sur prescription médicale et non de spécialités en vente libre. 7166 décès concernent la classe des analgésiques/antipyrétiques/AINS. Pour les années 1991 et 1992, les chiffres sont respectivement de 1991 et 1971 morts.

SCRIP, n°1999, 14 février 1995

VIGITOX est publié trimestriellement par le Service de Pharmacovigilance et Centre Anti-Poisons, Hôpital E.Herriot, 69437 Lyon Cedex 3. Tel: 78.54.80.22

Si vous constatez un effet inattendu ou une pathologie en rapport avec une exposition toxique ou si vous souhaitez des informations sur ces problèmes, vous pouvez contacter les médecins en charge de la Toxicovigilance.

Contacts: Dr C. Pulce, Dr F. Testud.