

VIGI_{tox}

n° 6, juillet 1994

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



EDITORIAL



L'été est la saison privilégiée des vacances et des loisirs. Malheureusement, toute activité humaine comporte son lot de risques toxiques et le farniente n'échappe donc pas à la règle: attention aux vipères et aux méduses, aux baies toxiques et aux cham-pignons, aux produits d'entretien pour piscine, aux produits de bricolage... Que votre vigilance reste intacte !

En attendant la rentrée, **VigiTox** vous souhaite de bonnes vacances.

Professeur Jacques Descotes
Centre Anti-Poisons de Lyon

TOXICOVIGILANCE: BILAN APRES 3 ANS DE FONCTIONNEMENT AU CAP DE LYON

La Toxicovigilance (TV) est à la fois un concept ancien (adaptation au toxique chimique non médicamenteux du concept de Pharmacovigilance développé depuis les années 70) et une activité récente: la TV n'a encore ni structure ni méthodologie bien affirmées.

Elle a pour objectif une meilleure connaissance des effets toxiques aigus et chroniques liés à l'emploi des substances chimiques non médicamenteuses par un recueil systématique des incidents ou accidents présumés en rapport avec l'exposition. La finalité est bien sûr leur prévention, par l'amélioration de la connaissance de ces effets toxiques (facteurs de risque associés, mécanismes, interactions, évaluation du risque...) et par diverses mesures administratives: obligation d'étiquetage, restrictions d'emploi, voire interdiction.

L'activité de TV comprend plusieurs facettes:

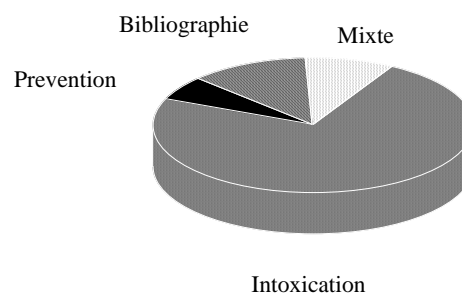
- *aide au diagnostic* pour toute pathologie pour laquelle une origine toxique peut être évoquée. La relation de cause à effet est parfois difficile à établir du fait de la nouveauté du produit, de la pauvreté des données disponibles, de l'utilisation d'un produit ancien pour des applications nouvelles et/ou la modification des conditions habituelles de manipulation. Cette activité d'évaluation spécifique du cas concret qui se pose au clinicien ne peut être performante que s'il s'établit entre lui et le toxicovigilant un partenariat étroit: ce dernier a besoin du concours du praticien pour les examens complémentaires permettant un diagnostic positif ou différentiel, et pour l'évolution de la pathologie qui a souvent un rôle clef dans la validation des observations rapportées (imputabilité).
- *alerte*: détection d'effets adverses nouveaux, passés inaperçus lors des études animales. C'est ainsi que certaines situations nouvelles détectées lors d'un appel (sur le plan quantitatif, qualitatif, ou encore liées à un détournement d'utilisation) pourront donner lieu à l'ouverture d'une enquête impliquant le suivi, au plan local ou national, de toute intoxication similaire.
- *information* en retour des pouvoirs publics, des professions de santé...

Cette activité est individualisée au Centre Anti-Poisons de Lyon depuis plus de 3 ans. Elle est gérée par une équipe constituée de 2 médecins toxicologues et d'un interne spécialisé en Médecine du Travail. Une

informatisation spécifique des dossiers de TV, individualisable de la base totale des appels, est effectuée de-puis janvier 1991.

La ventilation des 1033 dossiers de TV traités de 1991 à 1993 est la suivante:

- 833 cas pour lesquels on dispose d'un produit, d'un patient et d'une symptomatologie, la chronologie étant compatible et les conditions d'exposition non incompatibles.
- 237 demandes bibliographiques nécessitant une réponse écrite et 66 demandes de prévention concernant notamment le cadre professionnel: conduite à tenir, modalités de surveillance des sujets exposés...
- 103 demandes "mixtes", l'interlocuteur désirant une réponse bibliographique large, dépassant le cadre du cas concret qui le préoccupe.

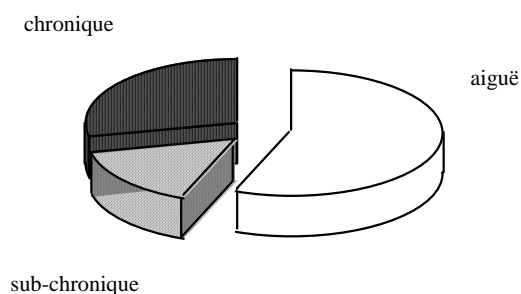


Les **circonstances** d'intoxication sont variables:

- effets toxiques inhabituels consécutifs à une exposition volontaire: 52 cas.
- effets toxiques survenant à la suite d'une exposition accidentelle (676 cas): domestique (198), professionnelle (315) ou dans le cadre d'une activité de bricolage (99).
- indéterminés dans les autres cas.

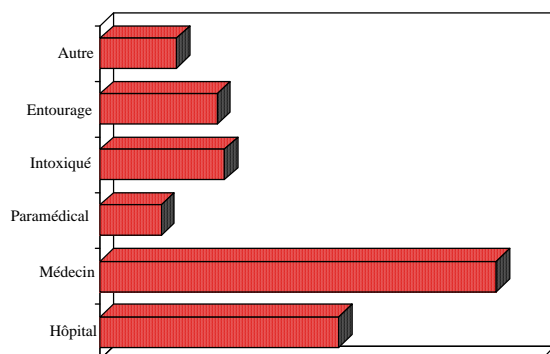
D'un point de vue opérationnel, on peut distinguer:

- les effets toxiques d'une exposition aiguë, accidentelle ou volontaire: 432 cas.
- les effets toxiques survenant à la suite d'une exposition chronique ou sub-chronique à un produit chimique défini (exposition professionnelle, pollution...): 341 cas.



Les intoxications surviennent à domicile (276) ou sur les lieux de travail (286); celles survenant à l'air libre (146) sont le fait des activités de jardinage. Lors d'intoxications accidentelles, le domicile représente 92% des lieux d'intoxication.

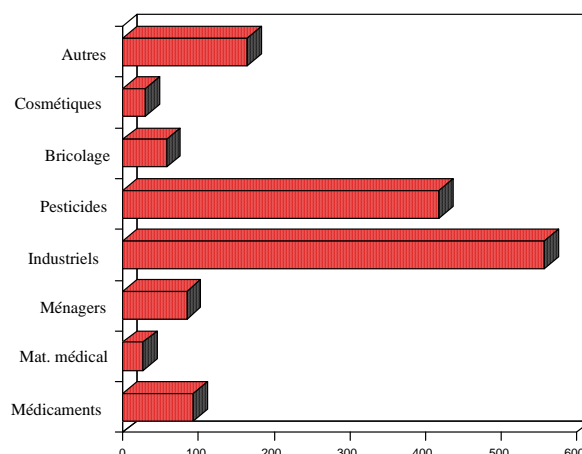
Les **demandeurs** appartiennent dans leur grande majorité, au corps médical (647 cas); on peut en rapprocher les de-mandes émanant de personnels paramédicaux (62 cas). Le grand public et/ou l'intoxiqué lui-même (246 cas) sont plus minoritaires: en effet, il est presque toujours nécessaire qu'une consultation médicale ait été effectuée, soit spontanément avant l'appel, soit sur le conseil de l'équipe de TV.



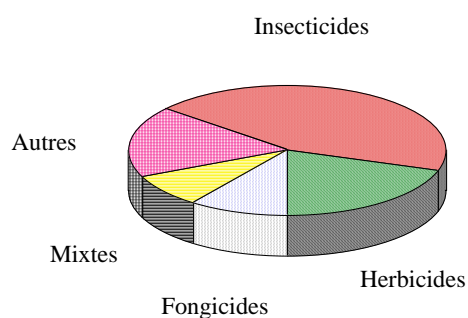
Les **produits impliqués** sont organi-sés par famille:

* les *substances pharmaceutiques* ne devraient pas être concernées par la TV, puisque de façon institutionnelle la surveillance de leurs effets indésirables est dévolue à la Pharmacovigilance. En réalité, la survenue d'une symptomato-logie inhabituelle dans le décours d'une intoxication aiguë fait l'objet d'un appel au CAP et le dossier est géré dans le cadre de la TV.

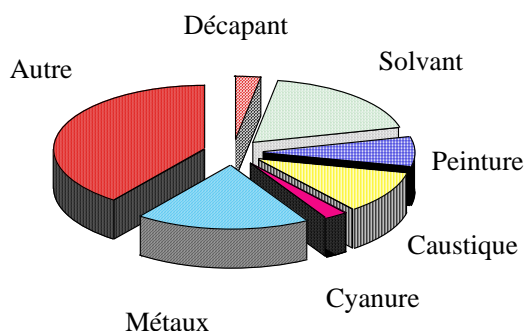
* au premier plan des substances non médicamenteuses, on trouve les produits industriels (557) et les pesticides (418).



- les *produits phytosanitaires* sont en cause dans le 1/3 des cas; les insecticides sont les premiers pourvoyeurs de demande, avec en particulier les organophosphorés et les pyrèthrénoïdes de synthèse. Les herbicides et les fongicides appartiennent à des classes chimiques très variées. Les utilisations mixtes associant plusieurs classes de produits sont fréquentes et rendent difficile l'évaluation de l'imputabilité.



- les *produits industriels* sont très va-riés, comme en témoigne la catégorie "autres". Si l'importance de la classe solvant pouvait être attendue, du fait de leur fréquence d'utilisation, le nombre de cas engendrés par des métaux et dérivés peut surprendre.



- les *produits de la vie courante* (ménagers, cosmétiques, alimentaires, plantes, animaux, oxyde de carbone) qui représentent environ 35% des intoxications accidentelles tout venant sont retrouvés dans seulement 5% des dossiers de TV.

Les **voies d'entrée** sont dominées par l'inhalation (556 cas), associée à une autre voie dans 124 cas. L'inhalation est la voie préférentielle d'intoxication en milieu professionnel et lors des activités de bricolage. Il est cependant surprenant de trouver des intoxications par ingestion dans 163 cas.

Le **profil type** de l'intoxiqué est l'homme entre 20 et 69 ans, âge correspondant globalement à l'activité professionnelle. Les signes hépatodigestifs (314) et neurologiques (351) sont au premier plan. L'évolution n'est connue que dans 13% des cas; ce chiffre insuffisant doit être amélioré. Les séquelles (5) et les décès (2) restent exceptionnels.

oOo

Au total, le bilan de ces 3 premières années de fonctionnement de la TV au CAP de Lyon est globalement positif, même si certaines améliorations sont possibles en termes de service rendu. En particulier, une *meilleure collaboration* entre le praticien demandeur et le toxicologue est souhaitable à toutes les phases du dossier. Initialement, pour un accès complet du toxicologue aux données cliniques et paracliniques ayant permis d'éliminer une étiologie non toxique. En cours d'évaluation, afin que les deux partenaires partagent les informations complémentaires: enquête environnementale, composition des produits, dosages toxicologiques... Ulérieurement, pour vérifier les résultats d'une éviction, augmenter l'imputabilité du dossier (par exemple une régression même incomplète après éviction peut permettre de retenir une responsabilité initialement peu convaincante), etc... C'est dans ces conditions que le service rendu au malade sera amélioré.

INTOXICATIONS AIGUES PAR LES CYANURES

"L'affaire" récente de la Josacine^o a confirmé de façon dramatique la redoutable efficacité des cyanures lorsqu'ils sont utilisés à des fins criminelles. De fait, les intoxications cyanhydriques sont rares mais souvent graves, engageant très rapidement le pronostic vital. En voici les points essentiels.

Classification des cyanures

* Les cyanures sont les sels de l'*acide cyanhydrique* (HCN ou *acide prussique*), liquide très volatil à l'odeur caractéristique d'amande amère. L' HCN est utilisé principalement comme intermédiaire de synthèse, notamment dans l'industrie des matières plastiques; il est également présent dans la fumée de tabac (30 à 200 μg /cigarette).

* Les *cyanures minéraux* les plus dangereux sont les sels facilement dissociables: cyanures de sodium (NaCN), de potassium (KCN), de calcium [$\text{Ca}(\text{CN})_2$] et d'ammonium (NH_4CN). Ils libèrent facilement des ions cyanures (CN^-) en présence d'un acide, acide chlorhydrique gastrique par exemple. Ils possèdent de multiples utilisations industrielles: galvanoplastie, bijouterie, tannerie, photographie, laboratoires d'analyses et de recherche...

En revanche, les autres cyanures métalliques (ferro- et ferricyanures, cyanures d'argent, de cobalt, de cuivre, de mercure, d'or...) sont peu dissociables et rarement responsables d'intoxications.

* Les *cyanures organiques* ou nitriles (acétonitrile, acrylonitrile...) proviennent de la substitution de l'atome d'hydrogène de l' HCN par une chaîne carbonée aliphatique. Ce sont des liquides volatils utilisés comme intermédiaires de synthèse (monomères de fibres acryliques, copolymères...), parfois comme solvant. Leur métabolisation par les enzymes

microsomiales hépatiques libère des ions CN^- dans l'organisme.

* En dehors des cyanures, d'autres composés peuvent être à l'origine d'une production d'HCN: *cyanogène* (gaz incolore hydrolysé en HCN dans l'organisme), *chlorure et bromure de cyano-gène...*, *glucosides cyanogénétiques* de certains aliments: épinards, moutarde, pousses de bambou, manioc, amandes amères de fruits comme la pêche, l'abricot, la cerise, la prune (2,5 mg d'HCN/g).

En revanche, les cyanates (potassium, sodium), les thiocyanates, les isocyanates, les cyanoacrylates et les cyanamides ont perdu la faculté de libérer des ions CN^- .

Circonstances

Les intoxications cyanhydriques surviennent dans plusieurs contextes différents:

* Tentative de suicide par ingestion, plus rarement acte de malveillance ou criminel. Sont le plus souvent en cause les cyanures facilement dissociables, NaCN et KCN, qui libèrent de l'HCN en présence de l'acidité gastrique. 200 mg de cyanure de sodium ou de potassium sont mortels per os chez l'adulte. Ces intoxications sont caractérisées par l'origine souvent professionnelle de l'accès au cyanure (cas des bijoutiers). Les signes toxiques apparaissent très rapidement, entre 10 mn et 1 heure après la prise.

* Accidents industriels: inhalation d'HCN, parfois massive et/ou collective, liée à une fuite de système clos, un dégagement lors du mélange intempestif d'un cyanure métallique soluble avec un acide... L'inhalation de concentrations voisines de 200-300 ppm pendant quelques mn est très rapidement mortelle (moins d'une mn à 500 ppm !). Plus rarement, il s'agit de la projection cutanée d'HCN ou d'un cyanure alcalin, ou encore de l'inhalation ou de la contamination étendue de la peau par un nitrile aliphatique. La survenue des signes est alors retardée.

* Inhalation de fumées d'incendie: des études récentes ont montré que les cyanures sont au premier plan de la toxicité systémique des fumées d'incendie. L'HCN provient de la pyrolyse de nombreuses matières plastiques (polyuréthanes, polyacryliques, polyacrylonitriles, polyamides...) mais aussi de polymères naturels comme la laine et la soie. L'intoxication cyanhydrique s'accompagne constamment d'une intoxication oxycarbo-née.

* Des cas anecdotiques faisant état d'intoxications chez des enfants jouant à la "dînette" et ayant consommé de nombreuses amandes de noyaux de pêches ou abricots ont été rapportés. Il s'agit toujours de formes mineures.

Pathogénie

L'ion CN^- est un toxique cellulaire: il se fixe sur la cytochrome-oxydase mitochondriale en formant des complexes avec les ions métalliques de cette enzyme. Il inhibe ainsi les transferts électroniques au niveau de la chaîne respiratoire aérobie et provoque une anoxie cellulaire aiguë avec déviation métabolique vers la voie anaérobie et accumulation massive d'acide lactique.

Tableau clinique

* Les formes suraiguës se traduisent par un arrêt cardio-respiratoire rapide et inaugural: le patient est décédé avant même l'arrivée des secours.

* La forme sévère classique débute par un état de malaise général: asthénie, sueurs, pâleur, angoisse intense, oppression thoracique, odeur cyanique de l'haleine. Rapidement s'installent des troubles neurologiques (agitation, vertiges, céphalées, ébriété, confusion mentale) et une dyspnée avec tachycardie et extrasystoles. Une perte de connaissance survient ensuite brutalement, évoluant vers un coma convulsif avec mydriase, accompagné d'anomalies hémodynamiques majeures: bradycardie, collapsus, cyanose, arrêt respiratoire et cardiaque.

* Les formes mineures se limitent à un état d'agitation avec anxiété et céphalées...

Biologie

* Le dosage sanguin de l'ion cyanure (méthode colorimétrique, potentiométrique ou chromatographique) n'a qu'un intérêt rétrospectif: il est long à réaliser alors que la demi-vie de l'ion CN^- est brève, voisine de 1 heure; le prélèvement doit être le plus précoce possible, et le dosage fait rapidement après le prélèvement. Ces impératifs limitent considérablement son intérêt pratique pour la prise en charge des intoxiqués. Les intoxications aiguës sont caractérisées par des taux sanguins ≤ 1 mg/l, les formes graves par des taux ≥ 2 mg/l. Le taux normal, lié à l'exposition d'origine alimentaire et au tabagisme, est compris entre 0,01 et 0,1 mg/l. La recherche de

l'ion CN^- est également possible dans le liquide de lavage gastrique.

* Le dosage sanguin ou urinaire des *thiocyanates* est mal corrélé à la sévérité de l'intoxication; il peut cependant autoriser un diagnostic a posteriori.

* Le dosage sanguin des *lactates* permet en revanche d'apprécier la gravité de l'intoxication en quantifiant l'importance de l'acidose. Dans les intoxications par fumées d'incendie, un taux ≥ 10 mmol/l à l'admission chez un malade non brûlé, doit faire suspecter une intoxication grave par les cyanures, associée à l'intoxication par le CO. Dès 7 mmol/l, l'administration en urgence d'un antidote des cyanures est licite.

Prise en charge

Toute suspicion d'intoxication cyanhydrique impose une prise en charge médicalisée par SAMU: le pronostic des formes graves dépend en effet exclusivement de la rapidité de mise en oeuvre de mesures de réanimation symptomatiques.

* En attendant le SAMU, par exemple en cas d'intoxication survenant en milieu de travail, les gestes de secours à pratiquer sont les suivants: retrait de l'atmosphère contaminée (utilisation si nécessaire par les sauveteurs d'un appareil respiratoire isolant), oxygénothérapie nasale, mise en position latérale de sécurité si troubles de conscience et, si possible, ventilation au ballon-masque (Ambu^o) en O_2 pur. Massage cardiaque externe si arrêt cardio-respiratoire mais pas de bouche à bouche car il existe un risque d'intoxication du sauveteur par l'HCN exhalé par la victime.

* Le *traitement symptomatique* est primordial: libération des voies aériennes, intubation et ventilation assistée sous FiO_2 à 100%, correction des troubles hémodynamiques, de l'acidose métabolique (alcalinisation), des convulsions... Bien qu'en contradiction théorique avec le mécanisme d'action toxique des cyanures, qui implique l'impossibilité cellulaire d'utiliser l'oxygène, l'oxygénothérapie a fait la preuve de son efficacité. En revanche, l'oxygénothérapie hyperbare est sans intérêt.

* Les *antidotes* sont un complément précieux de ce traitement, mais ne le remplacent pas; une guérison sans séquelle a pu être obtenue même en cas d'intoxication sévère par des mesures symptomatiques précoces et adaptées.

L'antidote de choix, en raison de son efficacité et de sa tolérance, est l'*hydroxo-cobalamine*, forme active de

la vitamine B_{12} ; elle forme avec les ions CN^- de la cyanocobalamine non toxique, éliminée par voie urinaire. Son action est complétée par l'utilisation de thiosulfate de sodium, qui provoque une inactivation lente mais irréversible des ions CN^- en favorisant la formation de thiocyanates non toxiques. Ces 2 substances sont associées dans le *Cyanokit^o* des laboratoires Anphar-Rolland: 4 g d'hydroxo-cobalamine sont dilués dans 80 ml de thiosulfate à 10% et sont injectés en IV lente, administration renouvelable en fonction de l'état clinique. L'indication est posée devant toute altération de la conscience.

L'*EDTA-dicobaltique* (Kélocyanor^o) utilise la propriété du cobalt de complexer directement l'ion CN^- . Il est efficace mais moins bien toléré, à l'origine d'effets secondaires parfois sévères, particulièrement en l'absence d'intoxication (administration "préventive"): hypo ou hypertension brutale, tachycardie, troubles de l'excitabilité myocardique, troubles digestifs, sueurs, agitation, tremblements, convulsions, voire réaction anaphylactoïde. Il est réservé aux intoxications confirmées et lorsque les thérapeutiques précédentes sont insuffisantes. La posologie est de 1 à 2 ampoules (300 mg/amp) en IV rapide, suivie de l'injection IV de 50 ml de glucosé hypertonique.

QUESTION/REPONSE

Question: *Un homme de 28 ans aux antécédents psychiatriques chargés (tentatives de suicide itératives) présente dans les suites immédiates d'une inhalation massive et volontaire de trichloréthylène une surdité de perception de l'oreille gauche. Un an plus tard, une nouvelle intoxication aiguë au trichloréthylène, par ingestion cette fois-ci, se traduit par un coma, une atteinte hépato-rénale et l'installation d'une surdité de perception de l'oreille droite. Le bilan complémentaire (audiogrammes et PEA) confirme la cophose gauche et une surdité sévère de l'oreille droite, mais ne peut préciser le niveau lésionnel. Le scanner élimine un neurinome du VIII et toute autre lésion compressive à son niveau. Peut-on retenir la responsabilité du trichloréthylène dans la survenue en 2 temps de cette surdité ?*

Réponse: Le trichloréthylène est un solvant organique chloré dont la toxicité aiguë est actuellement bien connue. C'est un composé irritant pour la peau et les muqueuses, déprimeur du système nerveux central (syndrome ébriar-cotique, coma) et arythmogène (troubles de l'excitabilité myocardique). Il a été incriminé dans l'apparition d'atteintes hépato-rénales, en particulier chez des toxicomanes "sniffeurs", mais il est au-jour'd'hui admis qu'elles étaient le fait d'impuretés plus ou moins frauduleuses du produit technique. De même, la classique toxicité pour les paires crâniennes, trigéminales et optiques, est controversée et attribuée à des contaminants; il n'y en a pas d'observation récente.

Dans le cas de ce patient, une relation entre l'atteinte auditive et les 2 intoxications aiguës par le trichloréthylène est fortement suggérée par la chronologie des événements. Mais il est extrêmement difficile de faire la part entre d'éventuels effets toxiques directs du trichloréthylène et ceux, plus probables ici, de l'anoxie liée au coma prolongé. En effet, plaident contre l'étiologie toxique, le caractère très sélectif de l'atteinte auditive, initialement strictement unilatérale, avec respect de la fonction vestibulaire, la localisation apparemment purement cochléaire, sans rapport avec une démyélinisation, lésion élémentaire habituelle des neuropathies toxiques et enfin l'absence de cas similaires dans la littérature alors que les intoxications aiguës par le trichloréthylène sont loin d'être exceptionnelles. L'atteinte hépato-rénale pourrait être en rapport avec une souffrance viscérale au cours d'un état de choc sévère...

Renseignements: Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, 4 av. de l'Observatoire, 75270 Paris cedex 06.

XXI^e Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Paris, 22 et 23 septembre 1994.

Programme: toxicité des insecticides, toxicité des cosmétiques.

Renseignements: CAP de Paris, Hôpital Fernand-Widal, 200 rue du faubourg St-Denis, 75010 Paris, tél: (1) 40 37 04 04

Pollutec 94 - 10^e Salon International des industries, des technologies et des services de l'environnement, Lyon, 18-21 octobre 1994.

Renseignements: SEPFI, 75002 Paris, tél: (1) 47 42 92 56

VIGITOX est publié trimestriellement par le Service de Pharmaco-Toxicovigilance 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.

INFORMATIONS DIVERSES

Réunions, Congrès

Journée Scientifique de la Société Française de Toxicologie, Paris, 21 septembre 1994. Programme: Perméabilité et toxicité cutanées.