

# VIGI<sub>tox</sub>

n° 4, octobre 1993

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



## EDITORIAL

### Intoxication oxycarbonée toujours d'actualité

Avec le retour du froid, les intoxications oxycarbonées réapparaissent. Les appareils de chauffage défectueux, au premier rang desquels les chauffe-eau, placés dans des locaux insuffisamment aérés, sont le plus souvent en cause. En fait, toute combustion incomplète peut être à l'origine d'une émission de monoxyde de carbone. Des sources inattendues ont été récemment incriminées : décolleuses à gaz pour papiers peints ou "surfaceuses" de patinoire.

Chaque année, les intoxications oxycarbonées représentent la première cause de mort toxique en France. En fait, elles passent volontiers inaperçues, soit parce que la source d'émission est insoupçonnée, soit parce que les symptômes sont non spécifiques. Très souvent, l'intoxication oxycarbonée ne se manifeste que par des signes digestifs et neurologiques banaux : nausées, céphalées, fatigabilité, ne conduisant pas à rechercher a priori une étiologie toxique.

Le diagnostic d'intoxication oxycarbonée est difficile. La symptomatologie est souvent trompeuse, l'exposition intermittente, les taux de CO subnormaux ou ininter-prétables (tabagisme). Il faut donc toujours penser à rechercher une émission de CO devant une telle situation et ne pas évoquer trop vite une intoxication alimentaire (malgré son caractère habituellement familial ou collectif) ou un tableau "fonction-nel". L'épisode récent du Nord de la France a bien montré que cette situation d'endémie toxique peut brutalement s'aggraver à la faveur de conditions météorologiques particulières.

Plus que jamais la vigilance s'impose.

Professeur Jacques Descotes  
Centre Anti-Poisons de Lyon

## MARQUEURS BIOLOGIQUES DU TABAGISME

Plus de 2000 substances ont été identi-fiées dans la fumée de cigarette. Outre les composés toxiques bien connus que sont la nicotine, l'oxyde de carbone et les goudrons (mélange d'hydrocarbures polycycliques aromatiques, dont le 3,4-benzo[a]pyrène), l'aérosol inhalé par le fumeur contient également de l'acide cyanhydrique, des aldéhydes, des phé-nols, des amines aromatiques (toluidine, naphtylamine...), des métaux lourds (ar-senic, cadmium, chrome, plomb...), des résidus de pesticides...

3 substances facilement dosables peu-vent refléter le degré d'imprégnation tabagique et surtout, servir de marqueur pour vérifier objectivement l'arrêt du tabagisme, sachant que 20 à 25 % des allégations d'abstinence sont fausses.

### Le monoxyde de carbone (CO)

Le CO sanguin est dosé par spectropho-tométrie infra-rouge; prélèvement: 5 ml de sang veineux sur tube hépariné ou sur fluorure, transporté rapidement dans la glace. Le taux normal, variable selon l'environnement rural ou urbain du sujet, est  $\leq 5-6$  ml/l chez le non-fumeur; il peut atteindre 15-20 ml/l chez le gros fumeur. L'élévation du CO san-guin est non spécifique du tabagisme; elle peut résulter d'une exposition d'origine professionnelle (soudage, travail en fonderie, dans les garages et tunnels, inhalation de vapeurs de chlorure de méthylène...) ou domestique (cheminées et moyens de chauffage défectueux, uti-lisation de décolleuses thermiques pour papiers-peints, bricolage...). Même s'il existe une relation globalement linéaire entre le taux sanguin et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement, le dosage du CO est une mesure relative-ment grossière, uniquement valable chez le fumeur inhalant, et en cas de tabagisme "régulièrement réparti" sur la journée (la demi-vie du CO est de 4 heures et le prélèvement sera effectué de préférence en fin de journée).

### Les thiocyanates

L'acide cyanhydrique (HCN) contenu dans la fumée (30 à 200  $\mu\text{g}$ /cigarette) est métabolisé par le foie en thiocyanates, éliminés dans les urines. Leur dosage, sanguin ou urinaire, est réalisé par mé-thode colorimétrique. L'élévation des thiocyanates est également non spécifi-que du tabagisme: elle peut

résulter des apports alimentaires d'HCN (bière, a-mandes, moutarde, ail...) ou plus rare-ment d'une exposition professionnelle (galvanoplastie, bijouterie, inhalation de vapeurs de nitriles aliphatiques...) ou encore d'une exposition à des fumées d'incendie. Leur demi-vie d'environ 14 jours permet théoriquement de vérifier l'arrêt du tabac dans les semaines qui suivent. En fait, le dosage est peu con-tributif en raison d'importantes varia-tions inter-individuelles et d'une mau-vaise corrélation pour les faibles expo-sitions ("petit" fumeur ou fumeur non-inhalant); il peut toutefois permettre un diagnostic de rechute. Enfin, il est par-fois employé pour apprécier le taba-gisme passif chez l'enfant. Chez le non-fumeur, les thiocyanates sanguins sont  $\leq 50-60 \mu\text{mol/l}$ , les thiocyanates uri-naires  $\leq 2,5$  mg/g de créatinine.

### La cotinine

C'est le principal métabolite de la nico-tine, dont la demi-vie est très brève. Contrairement au CO et aux thiocyanates, sa présence dans l'organisme est *spé-ci-fique du tabagisme*. Le dosage, san-guin, urinaire ou salivaire, est réalisé par méthode chromatographique. Chez le non-fumeur, le taux sanguin est  $\leq 50-100$  nmol/l. La demi-vie de la cotinine est de 15 heures et son taux est bien cor-rélé avec la consommation des 2 ou 3 jours précédents. Le dosage permet éga-lement de quantifier le tabagisme passif ainsi que l'exposition professionnelle à la nicotine des moissonneurs de tabac. Il est malheureusement onéreux et encore non disponible en routine.

## TOXICITE DE LA DIOXINE: MYTHE OU REALITE ?

La dioxine (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine ou 2,3,7,8-TCDD, dite dioxine de Seveso) figure parmi les toxiques les plus médiatisés auprès du grand public. Tout un chacun a en effet entendu parlé de cet accident survenu en juillet 1976 à Seveso dans le Nord de l'Italie: l'emba-lement d'une réaction de synthèse du trichlorophénol s'est traduit par la libé-ration d'un nuage contenant de la dio-xine, lequel s'est répandu sur un terri-toire d'environ 110 hectares. Cette pollu-tion a joué le rôle de catalyseur, ame-nant industriels et pouvoirs publics à une réflexion concernant la prévention et la gestion d'une "catastrophe chimi-que" et a abouti à la publication par la CEE en juin 1982 de la fameuse directive dite "Seveso" sur les installations clas-sées.

En France, la dioxine a également fait beaucoup parler d'elle lors des diverses "affaires" Pylène<sup>o</sup> survenues ces dernières années. La 2,3,7,8-TCDD est en effet un produit de pyrolyse des poly-chlorobiphényles (PCB) utilisés comme fluides diélectriques (isolants) dans les transformateurs et condensateurs électriques. En cas d'incendie, des traces infimes de dioxine et de produits voisins (autres polychlorodibenzodioxines, polychlorodibenzofuranes, polychlorodiphénylènes) sont retrouvées dans les fumées et suies produites.

Mais qu'en est-il de la toxicité réelle de la dioxine ?

### Chez l'animal

Expérimentalement, la 2,3,7,8-TCDD est extrêmement toxique: à des doses de l'ordre du µg/kg, elle est hépatotoxique, fortement immunosuppressive, cancérigène (tumeurs hépatiques et leucémies) et tératogène (fentes palatines, malformations rénales et cardiaques).

### Chez l'Homme

Ces effets n'ont jamais été retrouvés dans l'espèce humaine, aussi bien lors des contaminations environnementales accidentelles que lors de l'exposition chronique professionnelle aux PCB, aux chlorophénols et à certains herbicides phythormones dont les dioxines sont des contaminants.

\* Les suivis réalisés au décours d'expositions aiguës accidentelles se sont attachés à dépister les atteintes mises en évidence chez l'animal; la seule manifestation clinique indiscutable observée est la **chloracné**. Celle-ci est une association de comédons et de kystes sébacés jaune-paille, accompagnés d'une odeur chlorée tenace, siégeant le plus souvent au visage, mais aussi sur les bras, le thorax, les organes génitaux externes... Une pigmentation gris-brun de la peau, des conjonctives et des ongles, ainsi qu'un gonflement des paupières peuvent compléter le tableau. Les lésions, d'intensité proportionnelle à la contamination, apparaissent parfois plusieurs mois après l'exposition et persistent plusieurs années. Les anti-acnéiques locaux sont constamment inefficaces, l'isotrétinoïne par voie générale (Roaccutane<sup>o</sup>) améliore volontiers la dermatose.

\* Concernant les effets à long terme, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de rôle cancérigène de la dioxine dans les cohortes exposées lors des contaminations accidentelles environnementales (Missouri en 1971, Seveso en 1976).

D'autre part, il n'y a pas de surmortalité par cancer chez les travailleurs exposés aux PCB ou aux phythormones de synthèse. La dioxine figure dans le groupe 2B du CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer): "agent pouvant être cancérigène pour l'Homme". Aucun effet sur la descendance n'a été retrouvé lors du suivi des populations exposées à Seveso et dans les études épidémiologiques concernant la manipulation des herbicides phythormones en milieu rural. Enfin, des études épidémiologiques n'ont montré qu'une diminution modeste et inconstante des tests cutanés à des antigènes ubiquitaires, de signification inconnue.

### Au total

La toxicité humaine de la dioxine a probablement été *très surestimée* au vu des résultats expérimentaux. L'apparente contradiction entre la forte toxicité chez l'animal (et en particulier les rongeurs) et la discrétion de la pathologie observée chez l'Homme s'explique vraisemblablement par une sensibilité d'espèce très différente. Il est probable également que les faibles concentrations impliquées lors des expositions humaines jouent un rôle.

#### Réponses au TOXQUIZ :

1. Si vous avez bien lu, la bonne réponse est D !
2. B et C. Les bases provoquent une nécrose de liquéfaction à l'origine de lésions plus profondes et plus évolutives que celles entraînées par les acides. L'efficacité des solutions "neutralisantes", en particulier à base d'amphotères, n'est pas démontrée.
3. A: 3, B: 2, C: 5, D: 1 et E: 4.

### QUESTIONS/REPONSES

**Question:** *Un homme de 44 ans, sans antécédent notable, présente une diminution brutale de l'acuité visuelle de l'oeil droit en février 1993, puis de l'oeil gauche 1 mois plus tard. Le diagnostic de neuropathie optique rétrobulbaire bilatérale est posé en milieu spécialisé. Le bilan étiologique (SEP, sérologie lupique, HIV, TPHA/VDRL, scanner cérébral et IRM, sérodiagnostics divers) est négatif, il n'y a pas de notion d'intoxication alcoolotabagique. Ce patient, viticulteur depuis une vingtaine d'années, utilise 8*

*mois par an de multiples spécialités phyto-sanitaires, environ une pulvérisation tous les 10 jours. Parmi les substances manipulées, on retrouve des insecticides pyréthrinoides et organochlorés (lindane), du glyphosate (herbicide), des fongicides dithio-carbamates, de l'arsénite de sodium. L'exposition à ces produits peut-elle être en cause ?*

**Réponse:** Les neuropathies optiques d'origine toxique sont rares. Une étiologie toxique peut être évoquée devant une atteinte bilatérale et progressive, régressant en totalité ou partiellement à l'arrêt de l'exposition, et à l'issue d'un bilan minimal permettant d'éliminer les causes les plus fréquentes: sclérose en plaques, neuropathie métabolique (diabète, dysthyroïdie), héréditaire ou is-chémique (maladie de Horton), compression du nerf optique, hypertension intracrânienne...

En France, 2 étiologies dominent les neuropathies optiques toxiques, l'intoxication mixte alcoolotabagique et le traitement au long cours par certains médicaments: éthambutol (Dexambutol°, Myambutol°), isoniazide (Rimifon°), vincristine (Oncovin°), disulfirame (Espéral°), IMAO (Marsilid°, Niamide°). Les neuropathies optiques professionnelles sont actuellement exceptionnelles. Toutefois, la prévalence de formes infra-cliniques pourrait être sous-estimée, faute d'une surveillance des populations exposées par des méthodes adaptées d'exploration fonctionnelle visuelle. Celle-ci, en effet, est perturbée précocement avec, avant toute diminution de l'acuité, atteinte de la vision des couleurs, de la sensibilité au contraste, déficit du champ visuel et altération des potentiels évoqués (PEV).

Parmi les substances chimiques suspectes d'être toxiques pour le nerf optique, celles dont le rôle est démontré, ou du moins probable, lors de l'exposition chronique professionnelle sont en nombre très restreint: il s'agit du sulfure de carbone, du *n*-hexane, du plomb et du thallium. D'autres molécules ont une toxicité plus discutée: acide cyanhydrique et cyanures (peut-être impliqués dans la neuropathie tabagique chez certains sujets prédisposés carencés en zinc), dérivés organiques trisubstitués de l'étain, styrène, acrylamide... Enfin, certains composés n'ont fait l'objet que de publications très isolées et/ou d'imputabilité incertaine: tétrachlorure de carbone, dinitrobenzène, lindane et DDT, bromure de méthyle, dérivés arsenicaux...

En milieu de travail, l'exposition chronique à des mélanges de solvants organiques pourrait représenter

une cause méconnue de neuropathie optique infra-clinique. Les études épidémiologiques montrent en effet une augmentation de la prévalence des atteintes visuelles par rapport aux témoins non exposés, une diminution des amplitudes et des vitesses de conduction des PEV, une augmentation des dyschromatopsies acquises. Une potentialisation de la toxicité de certaines molécules, probablement par le biais de phénomènes d'induction enzymatique ou de compétition métabolique, est évoquée.

En ce qui concerne ce patient, en l'absence de toute autre étiologie organique, une cause toxique pourrait être retenue sur la base de critères chronologiques et de conditions d'exposition compatibles. 3 pistes pourraient alors être explorées:

- recherche d'une exposition importante à des mélanges de solvants, possible (de nombreux pesticides, non hydrosolubles, sont pulvérisés en solution dans des solvants organiques) mais assez peu probable.

- recherche d'une exposition régulière et importante aux fongicides dithiocarbamates. En effet, leur métabolisme aboutit à une libération in vivo de sulfure de carbone, dont la toxicité pour le nerf optique est démontrée; il n'y a cependant pas de cas clinique rapporté chez les utilisateurs. D'autre part, certains d'entre eux (thirame, manèbe, zirame) possèdent une nette analogie structurale avec le disulfirame (Espéral°), responsable de neuropathies optiques iatrogènes.

- recherche d'une exposition régulière à l'arsénite de sodium. Cependant, les composés arsenicaux minéraux n'ont été qu'exceptionnellement incriminés dans la survenue de neuropathies optiques, alors qu'ils sont notoirement responsables de polynévrites. L'intensité de la contamination pourrait être appréciée par un dosage urinaire de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés (taux normal  $\leq 10\text{-}20 \mu\text{g/l}$ ).

oOo

**Question:** *Que sait-on actuellement du mode d'action des toxines phalloïdiennes et où en est le traitement spécifique ?*

**Réponse:** L'amanite phalloïde, et les espèces fongiques également responsables de syndromes phalloïdiens (amanites vireuse et printanière, lépiote

helveola, galerina...) contiennent des amatoxines, des phallotoxines et des virotoxines. Les amatoxines, et en particulier l' $\alpha$ -amanitine, principalement responsables des manifestations cliniques et biologiques, sont des octacyclopeptides pontés par un motif tryptathionine. La dose mortelle chez l'homme, estimée à 0,1 mg/kg, peut être contenue dans 1 seule amanite. Le mécanisme prédominant est une inhibition de la RNA-polymérase au niveau des cellules à niveau élevé de synthèse protéique, d'où diminution de la synthèse du RNA messenger, baisse de l'incorporation des acides aminés, arrêt de la synthèse protéique et mort cellulaire. Cependant, d'autres mécanismes d'action sont suspectés: intervention de radicaux libres à l'origine d'une peroxydation des lipides membranaires (d'où l'essai de médicaments hépatoprotecteurs et antioxydants), mécanisme de type substrat-suicide...

En réalité le mode d'action toxique précis des amatoxines est très mal connu et explique en grande partie l'absence de traitement à visée étiopathogénique efficace. La pénicilline G (40 millions U/j) inhiberait la fixation des amanitines sur l'hépatocyte, la silymarine (Legalon<sup>®</sup> injectable: 50 mg/kg/j) leur pénétration intracellulaire. L'administration de N-acétylcystéine (neutralisation de radicaux libres), d'anti-oxydants (qui pourraient limiter la destruction des membranes cellulaires), de prostaglandines... est encore plus controversée.

En fait, la seule acquisition thérapeutique de ces dernières années est la *trans-plantation hépatique* qui représente, au prix d'une mortalité acceptable et d'un traitement immunosuppresseur prolongé, un progrès indiscutable en cas d'évolution fulminante de l'hépatite: toutes étiologies confondues, le taux de survie est de 81 % chez les greffés du foie, contre environ 10 % en l'absence de transplantation.

## INFORMATIONS DIVERSES

### Vient de paraître

Les Intoxications Aiguës : V. Danel et P. Barriot, 1993, Ed Arnette, Paris, Collection "Anesthésie et Réanimation d'aujourd'hui", 579 p.

### Distinction

Le *Best Scientific Paper Award* 1992 a été décerné par l'American Association of Poison Control Centers et Microdex Inc. à une équipe française (JM Scherrmann, A Sabouraud, M Urtizbérea, JM Rouzioux, J Lang, F Baud et Ch Bismuth) pour la mise au point et l'utilisation avec succès des premiers anticorps spécifiques dans l'intoxication aiguë par la colchicine.

## TOXQUIZ

1- : Parmi les marqueurs suivants, le ou lesquels sont spécifiques du tabagisme ?

- A. CO
- B. thiocyanates
- C. nicotine
- D. cotinine
- E. dioxine

2- : A propos des projections oculaires de substances caustiques :

- A. les bases sont moins dangereuses que les acides
- B. un avis ophtalmologique doit être systématique
- C. un lavage abondant à l'eau courante représente l'essentiel du traitement
- D. un traitement neutralisant est indispensable secondairement
- E. les séquelles sont rares

3- : Attribuez à chaque toxique son anti-dote (ou traitement spécifique):

- A. paracétamol
- B. insecticides organophosphorés
- C. benzodiazépines
- D. opiacés
- E. antidépresseurs tricycliques

1. naloxone (Narcan<sup>®</sup>)
2. atropine
3. N-acétylcystéine (Fluimucil<sup>®</sup>)
4. lactate de sodium
5. flumazénil (Anexate<sup>®</sup>)

VIGITOX est publié trimestriellement par le Service de Pharmacotoxicovigilance 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.

