

# VIGI<sub>tox</sub>

n° 3, juin 1993

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



## EDITORIAL

### Vers une définition de la Toxicovigilance

Par analogie avec la Pharmacovigilance, la Toxicovigilance est l'étude des effets indésirables des expositions chimiques non médicamenteuses, qu'il s'agisse d'intoxications aiguës responsables de signes cliniques inattendus ou inconnus (produits nouveaux), ou d'intoxications plus ou moins prolongées (professionnelles, mais aussi environnementales...). Toutefois, la nature extrêmement variée des produits toxiques et les conditions infinies de leur utilisation doit également conduire à surveiller les effets toxiques connus dont l'augmentation soudaine de fréquence peut traduire un problème de Santé publique (détournement d'usage, par ex.) imposant des mesures de prévention. La Toxicovigilance répond ainsi à plusieurs objectifs : identification des effets toxiques pour l'homme des produits nouveaux, étude des conséquences à long terme d'expositions chimiques diverses, surveillance des circonstances d'intoxications...

Un problème de Toxicovigilance peut donc être identifié dans des contextes très variés. Il peut être évident en cas d'exposition chimique bien identifiée, corrélée à la survenue d'une pathologie précise ne relevant apparemment pas d'une autre cause. Trop souvent, l'exposition est mal identifiée ou peu quantifiable, et une cause non-toxique incomplètement éliminée. Néanmoins, l'accumulation de dossiers parfois peu convaincants lorsqu'ils sont pris isolément, peut permettre de détecter un problème potentiel de santé publique que des études mieux adaptées, notamment épidémiologiques, seront en mesure de confirmer ou d'éliminer. Evoquer une origine toxique autre que médicamenteuse devant une pathologie par ailleurs non expliquée ne peut qu'aider à améliorer l'efficacité de la Toxicovigilance dans son double rôle de Santé publique et d'aide au diagnostic.

Professeur Jacques Descotes  
Centre Anti-Poisons de Lyon

## TOXICITE DES INSECTICIDES PYRETHRINOIDES

Les pyréthri-noïdes sont des analogues synthétiques des pyréthri-nes, substan-ces extraites de la fleur d'une variété de chrysanthème, le pyrèthre, et douées de propriétés insecticides. Les pyréthri-nes naturelles ont l'inconvénient d'être ra-pidement inactivées par la lumière; les dérivés de synthèse, au contraire, sont photostables. Ce sont des esters de l'acide cyclopropane carboxylique; la dénomi-nation commune internationale des diverses molécules commercialisées se termine par le suffixe *-thrine* : allé-thrine, cisméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine...

Les pyréthri-noïdes sont, pour la plupart, rapidement inactivés par les micro-organismes du sol; non rémanents dans l'environnement, ils ne laissent donc pas de résidus dans l'eau ni dans les plantes. Considérés à juste titre comme la classe d'insecticides la plus sûre, ils remplacent de plus en plus les organo-chlorés type lindane (peu biodégra-dables) et les organophosphorés (toxi-ques). Ils sont fréquemment associés au *pipéronyl-butoxyde*, qui augmente leur efficacité et leur durée d'action en inhibant les oxydases de l'insecte qui détoxifient l'insecticide.

### Utilisations

Ce sont des insecticides de contact particulièrement efficaces, et ce à très faible dose. Lipophiles, ils traversent la membrane de l'insecte et exercent une action neurotoxique directe par blocage des canaux sodiques rapides. Outre leurs utilisations phytosanitaires (sur tous les types de culture), les pyréthri-noïdes sont employés dans la lutte antivecto-rielle en pays d'endémie palustre. Ils entrent dans la composition de produits xylo-protecteurs, le plus souvent en association avec d'autres matières acti-ves. Ce sont également des insecticides ménagers, sous forme de bombe-aérosol, diffuseur électrique, ruban à combus-tion lente... Enfin, ils possèdent des applications en thérapeutique humaine et vétérinaire, dans le traitement de la gale et des pédiculoses (shampooing anti-poux par exemple).

### Toxicité

Les organes-cibles des pyréthri-noïdes sont essentiellement la peau, les mu-queuses et les voies respiratoires, où ils exercent une action irritante. En raison d'une inactivation digestive (hydrolyse par les estérases du tube digestif) et hépatique (hydroxylations

multiples) importante et précoce, la toxicité par voie orale est extrêmement faible chez tous les mammifères, avec des DL<sub>50</sub> éle-vées ( > 1 g/kg), sauf pour la deltamé-thrine, molécule beaucoup plus stable.

### Manifestations cliniques

\* L'ingestion de formulations insecti-cides à base de pyréthri-noïdes est le plus souvent sans risque sérieux en raison de la faible concentration des préparations commerciales et de l'inactivation diges-tive. Les risques toxiques éventuels pro-viennent du solvant et/ou des additifs et/ou des matières actives associées.

\* L'exposition à de fortes concentra-tions de pyréthri-noïdes (pulvérisation intensive en milieu agricole, pulvérisa-tion excessive et/ou dans un lieu confiné en milieu domestique) se traduit par des manifestations irritatives cuta-néo-muqueuses, ORL et respiratoires. Conjonctivite, paresthésies du visage (sensation de cuisson et prurit par sti-mulation directe des terminaisons sensi-tives locales), oppression thoracique et toux sont les symptômes le plus souvent rapportés. Les sujets sensibles (asth-matiques et bronchitiques chroniques) peuvent présenter un bronchospasme "irritatif", de mécanisme non aller-gique. Le traitement de tous ces troubles est symptomatique.

\* Les effets de l'exposition chronique professionnelle sont limités. Il n'y a pas de sensibilisation cutanée ni respiratoi-re rapportée avec les dérivés synthé-tiques, contrairement aux pyréthri-nes naturelles qui sont allergisantes (eczé-ma, asthme). Une élévation isolée de la  $\gamma$ -GT est parfois retrouvée et pourrait témoigner du pouvoir inducteur des enzymes microsomiales de certaines molécules. Il n'y a pas d'effet à long terme (cancérogénèse, toxicité pour la reproduction) mis en évidence lors de l'expérimentation animale ni dans les études épidémiologiques disponibles.

oOo

**EFFET ANTABUSE: DES MEDICAMENTS LE PLUS SOUVENT, MAIS PARFOIS AUSSI DES TOXIQUES CHIMIQUES**

Le disulfirame (ou disulfure de tétra-éthylthiurame, *Espéral*®) est un inhibi-teur compétitif de l'aldéhyde déshydro-génase hépatique, enzyme catalysant l'oxydation de l'acétaldéhyde (provenant lui-même de l'oxydation de l'éthanol) en acétate. Il est utilisé pour la

prévention des rechutes lors de la prise en charge de l'alcoolisme chronique: en effet, l'absorption de boissons alcoolisées en cours de traitement se traduit par une accumulation d'acétaldéhyde responsable d'un ensemble de manifestations fort désagréables réalisant le "syndrome antabuse".

## Tableau clinique

Celui-ci comporte, 20-30 mn après la consommation d'alcool, une vasodilatation intense prédominant au niveau du visage (faciès vultueux), du cou et de la partie supérieure du tronc, des bouffées de chaleur, des céphalées pulsátiles, des paresthésies des extrémités, des palpitations et des vertiges. Ensuite surviennent nausées, vomissements et hypersudation; une hypotension avec tachycardie sinusale réflexe est constamment retrouvée à l'examen. Le traitement est purement symptomatique (antiémétiques, sédatifs légers éventuellement), tous ces signes disparaissant spontanément en 2 à 4 heures. Les troubles vont se reproduire à chaque nouvelle prise d'alcool, ce qui aide le patient à maintenir son abstinence... ou l'incite à interrompre l'Espéral° !

Si la prise d'alcool est importante, le tableau clinique peut comporter en outre une sensation de fatigue intense, des troubles de conscience avec vision floue, une dyspnée, voire un collapsus ou des douleurs angineuses. L'hospitalisation est alors nécessaire.

## Etiologies

Le disulfirame n'est pas la seule substance responsable d'un effet antabuse. D'autres molécules, médicamenteuses ou non, possèdent également la capacité d'inhiber les aldéhydes déshydrogénases et sont à l'origine des mêmes manifestations en cas d'absorption d'alcool. Selon leur demi-vie biologique, l'effet pourra persister jusqu'à plusieurs jours après l'exposition, d'où la possibilité de rechutes itératives.

### Médicaments

L'intolérance à l'alcool peut être un effet indésirable de certains sulfamides hypoglycémiant [en particulier chlorpropamide (*Diabinese*°) et glibenclamide (*Daonil*°)], du métronidazole (*Fla-gyl*°), de la griséofulvine (*Griséfuline*°) et de certaines céphalosporines injectables [céfamandole (*Kéfandol*°), céfopérazone (*Céfobis*°) et latamoxef (*Moxalactam*°)]. Le mécanisme n'en est pas bien connu; à côté du rôle de l'acétaldéhyde, l'intervention d'une métenképhaline a été évoquée. L'hydrate de chloral, hypnotique tombé en désuétude en raison de sa

toxicité, est une cause classique mais devenue rare de syndrome antabuse. Le chloramphénicol et la procarbazine (*Natulan*°) ont également été incriminés.

### Champignons

La consommation, au cours d'un repas "arrosé", de spécimens de la famille des coprins (surtout *coprinus atramentarius* ou coprin noir d'encre, mais également *coprinus insignis* et *micaceus*) peut être responsable de cas saisonniers de syndrome antabuse. La toxine en cause est la N<sub>5</sub>-(1-hydroxy-cyclopropyl)-L-glutamine.

### Produits industriels

L'intolérance à l'alcool peut aussi s'observer *en milieu de travail*, lors de l'exposition à certains toxiques chimiques.

\* L'inhalation de vapeurs et/ou la manipulation du diméthylformamide (ou DMF, solvant très utilisé dans l'industrie des fibres synthétiques et cuirs artificiels) est une cause non exceptionnelle d'effet antabuse "professionnel". D'autres solvants organiques comme le trichloréthylène, le 1,1,1-trichloréthane... sont plus rarement impliqués.

\* La pulvérisation sans protection de fongicides de la famille des dithiocarbamates, en particulier le thirame (qui possède une forte analogie structurale avec le disulfirame) mais aussi le ziram et le manèbe, peut se traduire par un effet antabuse. Le thirame est également employé comme accélérateur de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc. Enfin, l'exposition à la cyanamide calcique, utilisée comme engrais et herbicide, est une cause classique mais rare de syndrome antabuse, encore appelé "mal rouge".

### Réponses au TOXQUIZ :

1. A (cf Vigitox n° 2).

2. A, B, E. (Le nickel est responsable de cancers broncho-pulmonaires et des cavités sinusales. Son rôle est évoqué dans les cancers du larynx et de l'estomac. Ce n'est pas un agent neurotoxique reconnu. En cas d'intoxication aiguë, on peut observer une myocardite toxique).

3. A, B, C (Une anémie est classiquement retrouvée en cas d'exposition prolongée au plomb, au benzène et aux amines aromatiques. Le mercure n'est pas responsable d'anémie et le rôle du sélénium est discuté).

### QUESTIONS/REPOSES

**Question:** Une femme de 26 ans, sans antécédent notable (pas de terrain atopique), se plaint depuis quelques semaines d'une irritation oculaire et rhinopharyngée ainsi que de crises dyspnéiques sibilantes, sans horaire net, diurnes comme nocturnes. L'examen clinique est sans anomalie, la radiographie pulmonaire est normale. La patiente met en cause les produits manipulés au cours de son travail dans un atelier de micro-électronique: colle Loctite°, pour coller des joints caoutchouc sur des circuits imprimés, acétone pour nettoyer les bavures de colle. Ces produits sont d'introduction récente (2 mois) dans l'entreprise. Qu'en pensez-vous ?

**Réponse:** La Loctite° incriminée est une colle cyano-acrylate à 2 com-posants. L'apprêt est à base d'acétone, de F 113 ou trichlorotrifluoroéthane et d'une amine aliphatique. La résine cyano-acrylate est pure, sans solvant ni catalyseur; la polymérisation finale s'accompagne d'un dégagement de monomères en raison du caractère exo-thermique de la réaction. Toutes ces molécules sont très volatiles, et irritantes à des degrés divers.

Les troubles décrits par cette patiente paraissent être de 2 ordres. Tout d'abord, des manifestations oculaires et ORL non spécifiques, de mécanisme irritatif dose-dépendant et témoignant d'une mauvaise hygiène du poste de travail. Les crises d'asthme, en revanche, pourraient relever d'un mécanisme immuno-allergique, par sensibilisation aux cyano-acrylates et/ou aux amines. Celle-ci peut survenir même à faible concentration mais est volontiers favorisée par l'exposition à de fortes doses, qui font le lit de la sensibilisation par le biais de phénomènes inflammatoires non spécifiques.

Le diagnostic différentiel entre irritation simple (ne nécessitant qu'une amélioration des conditions de travail visant à réduire le niveau d'exposition) et allergie (nécessitant l'éviction en raison du risque d'installation d'une maladie asthmatique invalidante, peu sensible aux traitements habituels) est important à réaliser en raison de ses implications pratiques pour la salariée. Il est donc souhaitable de pratiquer une exploration fonctionnelle respiratoire, ambulatoire (mesure du débit de pointe au travail et au domicile par *peak-flow meter*) et en milieu hospitalier. Il n'y a pas de RAST, permettant la mise en évidence d'IgE spécifiques, disponibles pour les monomères cyano-acrylates ni pour les amines aliphatiques. Un test de provocation bronchique, reproduisant de façon "contrôlée" le geste professionnel, peut, le cas échéant, permettre de trancher.

En cas d'asthme allergique, une reconnaissance en Maladie Professionnelle est possible au titre du tableau 66 du régime général (colles aux cyano-acrylates) ou du tableau 49 (amines aliphatiques). Il faut enfin se mettre en rapport avec le Médecin du Travail de l'entreprise pour qu'avec l'employeur, il améliore l'hygiène de ce poste: aspiration des vapeurs, ventilation de l'atelier, port de protections individuelles...

oOo

**Question:** La législation concernant le benzène (décret du 6 septembre 1991 imposant une teneur  $\leq 0,1$  % en poids dans les solvants à usage industriel) est-elle réellement respectée ?

**Réponse:** Oui. C'est ce qui ressort de plusieurs enquêtes analytiques effectuées par divers organismes comme l'INRS, et dans notre région par le Service Prévention de la CRAM. Les dosages ont porté sur des solvants, diluants, vernis, peintures, colles et encres de provenances diverses: industrie pétrolière, distributeurs, fabricants de produits de revêtement. Ils ont montré des taux inférieurs, voire très inférieurs, à la valeur réglementaire, qui était déjà de 0,2 % depuis 1986 (décret du 13 février). Or, il est parfaitement démontré qu'une teneur  $\leq 0,1$  % garantit un taux atmosphérique de benzène au poste de travail  $< 1$  ppm, concentration dont il a été prouvé qu'elle n'augmentait pas le risque de leucémie.

En conséquence, il faut abandonner la surveillance hématologique systématique des sujets exposés aux solvants organiques. Celle-ci doit cependant être conservée en cas d'exposition ancienne au benzène (avant 1975), en raison du caractère retardé des atteintes sanguines. L'exposition aux éthers de glycol à chaîne courte (et leurs acétates), également myélotoxiques, représente une seconde exception.

En fait, les carburants automobiles sont actuellement la principale source d'exposition au benzène; ils échappent au champ d'application du décret et les essences sans plomb peuvent en contenir jusqu'à 5 %. Sont particulièrement exposés les mécaniciens automobiles, qui utilisent fréquemment le carburant

comme agent de nettoyage, des pièces de moteurs mais aussi de leurs mains ! Outre l'inhalation des vapeurs, l'exposition résulte surtout de l'excellente pénétration du benzène par voie percutanée. Une information répétée concernant le risque et l'hygiène de travail sont nécessaires, complétée par une surveillance biologique adaptée, effectuée par le Médecin du Travail.

Plus généralement, on peut se demander si le terme de carburant "vert" appliqué à l'essence sans plomb est adéquat. Le benzène est-il plus "vert" que le plomb tétra-éthyle ? Le débat est ouvert...

## INFORMATIONS DIVERSES

### Textes officiels

Arrêté du 5 janvier 1993 fixant les modalités d'élaboration et de transmission des fiches de données de sécurité.

### Vient de paraître

Chimie Industrielle : R. Perrin et JP Scharff, 1993, Ed Masson, Paris, 2 tomes, 1136 p.

### Congrès, Réunions

XX<sup>e</sup> Symposium national de médecine agricole, Tours, 4 juin 1993.

Renseignements: secrétariat du XX<sup>e</sup> Symposium, Faculté de Médecine, 2, Bd Tonnelé, 37032 TOURS Cedex  
tél: 47.36.60.84

XXXI<sup>e</sup> Congrès de la Société de Toxicologie Clinique et des Centres Anti-Poisons français, Nancy, 16-17 septem-bre 1993.

Thèmes: toxicité chez l'Homme des métabolites réactifs, foie et toxiques.

Renseignements: Lorraine Congrès, rue du Grand rabbin Haguenauer, 54000 NANCY  
tél: 83.36.65.10

## TOXQUIZ

1- : Le risque embryolétal des produits chimiques et des médicaments est maxi-mum :

- A. du 1er au 15ème j de grossesse
- B. du 15ème jour au 2ème mois
- C. pendant les 4 premiers mois
- D. du 1er au 5ème mois
- E. du 2ème au 9ème mois.

2- : Le nickel est responsable :

- A. d'eczémas de contact fréquents
- B. d'asthmes professionnels
- C. de cancers du foie
- D. de neuropathies périphériques
- E. de myocardites toxiques

3- : Une anémie est fréquemment observée lors d'expositions au :

- A. Plomb
- B. Benzène
- C. Amines aromatiques
- D. Mercure
- E. Sélénium

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.