



Vigitox

*Centre Antipoison de Lyon
Hôpital Edouard Herriot*

n° 14, février 2000

Editorial

Toxicovigilance : un nouveau départ ?

Le Journal Officiel a publié le 30 septembre dernier un décret portant organisation de la Toxicovigilance. Avec une structure calquée sur celle de la Pharmacovigilance, avec une Commission Nationale, un Comité technique et des Coordinations interrégionales autour d'un Centre antipoison pilote. En gestation depuis plusieurs années, ce texte a le mérite de donner à la Toxicovigilance la reconnaissance officielle dont elle avait besoin dans le contexte actuel de la réorganisation de la sécurité sanitaire et de la mise en place d'agences et d'organismes nouveaux comme l'Institut de Veille Sanitaire.

Certes, ce texte comporte encore beaucoup de zones d'ombre : définition floue de la Toxicovigilance, statut par rapport aux autres "vigilances", rôle et missions des Centres de Toxicovigilance non centres antipoison, mise en place des coordinations interrégionales et des correspondants départementaux, pérennité des moyens dévolus à ces actions... Les mois à venir seront sans doute riches d'enseignement pour les différents acteurs de la Toxicovigilance.

Pour diverses raisons, Vigitox est resté muet pendant un an. Il revient avec une nouvelle maquette et une présentation qui se veut plus "professionnelle" et plus attrayante. Depuis plusieurs années, Vigitox a cherché à accompagner l'évolution de la Toxicovigilance par sa diffusion au niveau de la région Rhône-Alpes-Auvergne. Ce décret et cette nouvelle présentation de Vigitox sont-ils l'annonce d'un nouveau départ de la Toxicovigilance ? Prenons le pari que oui.

Jacques Descotes

Toxicologie de l'azide de sodium

L'azide de sodium (NaN_3) se présente sous forme de cristaux hexagonaux incolores. En solution aqueuse, particulièrement en milieu acide, il s'hydrolyse en acide hydrazoïque ou azoimide, un gaz incolore très volatil et hautement toxique. L'azide de sodium est employé dans l'industrie des explosifs militaires (détonateurs), comme donneur d'azote en chimie de synthèse (industrie pharmaceutique), pour la conservation des tissus en anatomopathologie, et comme diluant dans les automates de comptage des cellules sanguines. En raison de sa capacité à libérer rapidement de grandes quantités d'azote, sa principale application concerne les toboggans de secours des avions et les systèmes de sécurité automobiles type Air-bag.

On estime à 18 % la réduction de mortalité des accidents de la circulation grâce aux systèmes Air-bag quand aucun autre moyen de protection n'est utilisé, et à 5 % quand la ceinture de sécurité est bouclée. L'impact déclenche le contact entre une cartouche de plusieurs dizaines de grammes d'azide de sodium et un catalyseur situés dans le volant, d'où un dégagement massif d'azote dans une enveloppe gonflable en Nylon. Quand il est plein, le sac se dégonfle en 15 millisecondes environ. Les résidus de la réaction comprennent notamment de la soude, relarguée dans l'habitacle sous forme d'une poudre blanche ; celle-ci est parfois à l'origine de signes irritatifs cutanéomuqueux chez les rescapés. Une quantité d'azide estimée à 30 % ne serait pas consommée et resterait dans la cartouche du véhicule.

L'ingestion en général suicidaire d'azide de sodium est responsable d'intoxications sévères dont la mortalité est d'environ 50 % sur l'ensemble des cas publiés. Comme avec la plupart des substances à forte réputation létale (cyanures, arsenic...), ces intoxications se caractérisent par l'origine professionnelle de l'accès au produit. En milieu de travail, l'azide peut également provoquer des intoxications graves suite à la projection de solutions ou à l'inhalation de vapeurs.

Toxicocinétique

La pénétration dans l'organisme est possible par toutes les voies ; l'absorption, rapide et complète par voie digestive, est également importante par inhalation et par voie percutanée. La biotransformation, très mal connue, donne vraisemblablement naissance à de l'oxyde nitrique (NO), neuromédiateur fortement vasodilatateur, et à des ions cyanures (CN^-). Il existe également une élimination respiratoire d'acide hydrazoïque.

Organes-cibles

L'azide de sodium, peu irritant en lui-même, est hydrolysé au contact des tissus en acide hydrazoïque, irritant pour la peau, l'œil et les voies respiratoires. C'est une substance hautement toxique pour l'homme :

- 20 à 50 $\mu\text{g/kg}$ par voie orale produisent une vasodilatation et une baisse de la pression artérielle par le biais d'une libération de NO [le produit a d'ailleurs été expérimenté dans les années 50 comme hypotenseur, et rapidement abandonné en raison de la brutalité de ses effets !];
- 40 mg entraînent des céphalées résolutive en 1 à 2 heures;
- 50 à 60 mg provoquent des céphalées intenses, une hypotension et une perte de connaissance brève;
- la plus petite dose mortelle publiée est de 13 mg/kg. Les lésions autopsiques comprennent un œdème pulmonaire interstitiel non cardiogénique, un œdème cérébral avec atrophie corticale, des lésions d'ischémie myocardique.

L'ion azide (N_3^-) se comporterait de manière voisine de celle de l'ion cyanure, avec fixation sur le fer ferrique de la cytochrome-oxydase a_3 et inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il inhiberait en outre de nombreuses autres métallo-enzymes dont la catalase, ainsi que les mono-oxygénases à cytochrome P450... L'importance de la participation cyanhydrique dans la pathogénie de l'intoxication est encore indéterminée.

Intoxications aiguës

La projection sur la peau et/ou dans l'œil d'une solution d'azide provoque des brûlures chimiques dues à la présence dans la solution et à la formation au contact des tissus d'acide hydrazoïque. En cas de contamination étendue de la peau, ces brûlures peuvent se compliquer d'une intoxication aiguë systémique. Un ouvrier américain brûlé sur 45 % de la surface corporelle à la suite de l'explosion d'un fût en métal sur un site de stockage, a rapidement présenté un coma puis un collapsus accompagné d'une profonde acidose métabolique. Malgré une réanimation intensive, l'évolution s'est faite vers le décès à la 15^{ème} heure par asystolie. La concentration de la solution n'était que de 1 % (!).

L'inhalation de vapeurs d'azide de sodium ou d'acide hydrazoïque lors de manipulations sans protection par des chimistes, des techniciens de laboratoire ou des ouvriers affectés au pesage et au conditionnement s'est traduite par des signes irritatifs oculaires et trachéo-bronchiques, et par une intoxication systémique associant céphalées, troubles visuels, nausées, palpitations, flush du visage, sensations lipothymiques, hypotension avec bradycardie. Ces troubles ont été rapidement et spontanément réversibles.

Deux jeunes manutentionnaires américains exposés à un nuage d'azide pulvérulent ont présenté une irritation intense des voies aériennes et un état de malaise avec hypotension. Ils ont développé par la suite un syndrome de Brooks (voir Vigitox n°8) invalidant, objectivé par des tests à la méthacholine positifs à 2 semaines, 3 mois et 2 ans après l'accident. Les manifestations respiratoires sont vraisemblablement en rapport avec la formation d'acide hydrazoïque au contact de la muqueuse bronchique.

L'ingestion volontaire d'azide de sodium est mortelle une fois sur 2. Le tableau comprend des troubles digestifs, des signes neurologiques (céphalées, vertiges, agitation rapidement suivie d'un coma et de convulsions), une dyspnée et des troubles cardiovasculaires : hypotension, collapsus, troubles du rythme ventriculaire, asystolie. En cas de sur-

vie, des séquelles anoxiques, et notamment un syndrome parkinsonien, sont possibles.

Le diagnostic peut être confirmé par un dosage sanguin de l'azide de sodium par HPLC : les intoxications avérées s'accompagnent de taux de plusieurs dizaines de mg/l. Un dosage sanguin des lactates et de l'ion cyanure est en pratique plus facile à réaliser. Le traitement repose sur des mesures de réanimation symptomatiques : remplissage, correction de l'acidose métabolique (alcalinisation), administration d'amines pressives et d'anti-œdémateux cérébraux... L'intérêt de l'hydroxocobalamine (Cyanokit®) n'est pas établi. Des signes mineurs d'imprégnation (céphalées, nausées, malaise) en rapport avec une élimination respiratoire d'acide hydrazoïque par le malade ont été décrits parmi des membres de l'équipe soignante.

Il faut prévoir une surveillance par monitoring cardiaque pendant 3 à 5 jours en raison de la survenue possible d'une myocardiopathie retardée. Une femme de 29 ans ayant ingéré en participant à une course 700 ml d'une solution de réhydratation tamponnée par 0,1 % d'azide a présenté dans un premier temps une intoxication à minima, marquée par des nausées, un malaise avec dyspnée et confusion mentale. Après une phase d'amélioration, un infarctus du myocarde avec défaillance ventriculaire gauche s'est développé 3 jours plus tard, conduisant au décès à la 84^{ème} heure.

Exposition chronique

Les effets de l'exposition répétée à faible dose sont mal connus. Une étude publiée en 1996 montre une prévalence importante de céphalées, palpitations et hypotension chez 11 ouvriers de production d'une usine américaine pourtant très automatisée, cela malgré le port de moyens de protection respiratoire. L'azide de sodium est mutagène sur test bactérien, mais n'est pas cancérigène chez l'animal ; aucun effet tératogène n'a été mis en évidence expérimentalement. Il n'y a pas d'étude épidémiologique permettant d'évaluer le pouvoir cancérigène ni la toxicité pour la reproduction humaine. La surveillance des travailleurs

exposés est purement clinique ; il n'y a pas de biométrie réalisable en pratique courante.

Au total, chimistes, techniciens de laboratoire et ouvriers de production doivent être avertis de la haute toxicité de l'azide de sodium et des précautions indispensables à sa manipulation. Mais le risque toxique, initialement limité à un personnel en principe informé, pourrait concerner une population bien plus large du fait de la généralisation des Air-bag à l'ensemble du parc automobile. On peut ainsi redouter des accidents chez les particuliers tentés de "bricoler" leur Air-bag®, et dans les casses automobiles du fait des importantes réserves d'azide disponibles... Pour l'instant, de tels accidents n'ont pas été rapportés.

Sophie Ravetier, François Testud

Question/Réponse

Question : *Les produits répulsifs contre les moustiques peuvent-ils être responsables de convulsions chez l'enfant ? Un enfant de 3,5 ans, épileptique connu bien équilibré par son traitement (Dépakine® et Rivotril®), a été admis aux urgences pédiatriques pour un état de mal convulsif sans autre facteur déclenchant que d'abondantes applications d'un répulsif sur les bras, les épaules et le visage durant les 48 heures précédant les crises. L'ensemble du bilan étiologique était négatif ; le taux sanguin du valproate de sodium était dans la fourchette thérapeutique, confirmant la bonne observance du traitement. Le produit incriminé contient 20 % de DEET.*

Réponse : Les produits répulsifs contre les insectes ou répellents sont appliqués sur la peau dans le but d'éviter les piqûres, en particulier celles des moustiques, vecteurs en zones d'endémie de nombreux agents infectieux : protozoaires (paludisme), arbovirus (fièvre jaune, dengue...), rickettsies (maladie de Lyme), filaires... Différentes essences végétales sont employées comme répulsifs depuis

très longtemps : la plus connue est l'huile essentielle de citronnelle mais son efficacité est médiocre et elle entraîne assez fréquemment des réactions d'intolérance locale, eczéma de contact ou photosensibilisation. C'est à partir de la seconde guerre mondiale qu'une recherche systématique de répulsifs synthétiques s'est développée aux USA dans le but de protéger les soldats américains envoyés en Corée ou au Vietnam. Parmi les très nombreuses molécules testées par le ministère américain de l'Agriculture, le N,N-diéthyltoluamide ou DEET s'est révélé la plus intéressante. Apparu sur le marché en 1957, le DEET est actuellement considéré comme l'insectifuge cutané de référence en raison de sa puissance d'action et de sa polyvalence. Il agirait en inhibant des chémorécepteurs situés à l'extrémité des antennes de l'insecte, et sensibles entre autres, au dioxyde de carbone et à l'acide lactique de notre haleine.

En France, le DEET représente le principe actif de plusieurs dizaines de spécialités commercialisées sous forme de crème, lotion ou aérosol. Il confère une protection d'environ 4 heures contre un grand nombre d'insectes : moustiques, mouches, taons... mais aussi puces, poux, punaises et tiques. Il est en revanche inefficace sur les insectes à dard, comme les guêpes et les abeilles. La durée d'action du répulsif dépend de la concentration en DEET (la concentration optimale se situerait entre 35 et 50 %), de l'importance de l'application, de l'intensité de la sudation ainsi que du frottement des vêtements. Une étude contrôlée chez le volontaire sain a montré que l'absorption systémique porte, chez l'adulte, sur 5 à 10 % de la dose appliquée sur la peau de l'avant-bras. Le DEET absorbé est distribué dans tout l'organisme, avec un tropisme marqué pour les tissus riches en graisses, système nerveux central et tissu adipeux, où une accumulation est possible en cas d'expositions répétées. Le DEET est biotransformé au niveau du foie en divers métabolites (éthyltoluamide, acides hippurique et méthylhippurique, N,N-diéthylcarboxybenzamide...), éliminés par voie urinaire.

Le rapport bénéfice/risque du DEET est considéré comme excellent au regard de sa très large utilisation depuis plus de 40 ans. L'EPA, l'agence américaine pour la protection de l'Environnement, estime en effet que plus d'un américain sur 3 et plus de 200 millions de personnes sur la planète emploient chaque année un répulsif à base de DEET. Face à ces chiffres, les publications faisant état d'effets indésirables apparaissent très rares. Plusieurs cas de dermites, réactions urticariennes, ou éruptions bulleuses au niveau du site d'application, en particulier les plis des coudes et des genoux, ont été rapportés. Le mécanisme de ces lésions, en rapport avec le caractère irritant du DEET au-delà de 25 % et des phénomènes de macération, n'est pas de nature immuno-allergique.

Vingt-deux cas d'intoxication systémique ont été publiés à ce jour, conséquences de l'ingestion du produit ou d'applications étendues et répétées : 15 concernent des enfants de moins de 16 ans, dont 11 par voie cutanée ; 7 cas impliquent des adultes, dont 5 par voie percutanée. L'analyse de ces observations montre que le DEET peut être responsable d'une encéphalopathie convulsivante dont les premiers signes sont une asthénie, des céphalées, un état d'agitation avec confusion mentale, une ataxie, et des tremblements. Surviennent ensuite des convulsions et un coma. Des troubles hémodynamiques (bradycardie et hypotension artérielle), une hyperglycémie et une dépression respiratoire compliquent les formes graves. Le mécanisme d'action toxique du DEET est inconnu, et on ne sait pas si les convulsions reviennent à la molécule-mère et/ou à ses métabolites.

La plupart des accidents neurologiques consécutifs à l'application de DEET sont survenus chez des enfants, en raison d'un rapport surface corporelle/poids supérieur à celui de l'adulte. Ils résultent soit de l'emploi de solutions très concentrées, soit de l'emploi prolongé pendant plusieurs semaines ou mois de solutions peu concentrées, en rapport avec un possible phénomène de stockage dans les graisses. Une excessive « volonté de bien faire » de la part des parents est vraisemblablement en cause dans certaines observations.

Dans le cas de cet enfant au seuil épileptique abaissé, la responsabilité du DEET paraît très probable, et il convient de contre-indiquer définitivement ce type de répulsif chez lui. D'une manière générale, il faut d'éviter les répulsifs à base de DEET à toute concentration chez l'enfant de moins de 10 ans, des encéphalopathies toxiques ayant été décrites pour des teneurs de 15, voire même 10 %. Si le risque d'infestation est important, par exemple pour un voyage en zone d'endémie palustre, il faut préférer des spécialités à base d'éthylhexanediol à 30-50 %, moins efficaces (la protection conférée ne dépasse pas 2 heures), mais dépourvues de toxicité systémique, et privilégier le port de vêtements couvrants imprégnés de pyréthrinoides de synthèse, ainsi que le couchage sous une moustiquaire pré-imprégnée de pyréthrinoides, insecticides dont la sécurité d'emploi dans ce contexte est démontrée.

François Testud

LU POUR VOUS

Gérin M et al (1997) A study of ethylene glycol exposure and kidney function of aircraft de-icing workers. Int Arch Occup Environ Health, 69: 255-265

La toxicité rénale de l'éthylène glycol (EG) au cours des intoxications aiguës par ingestion est bien connue. L'absorption de fortes doses se traduit par un coma convulsif, une intense acidose métabolique et une insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë. Celle-ci résulte pour l'essentiel de la biotransformation oxydative de l'EG en acide oxalique, qui cristallise dans les tubules sous forme d'oxalate de calcium. Les effets de l'exposition professionnelle à faible dose sont bien moins documentés, peu d'études ayant été publiées sur le sujet. Les cas d'intoxication par inhalation sont anciens, très peu nombreux et en général mal étayés. Il était donc intéressant de faire le point chez les travailleurs exposés dans les conditions qui prévalent de nos jours. Une équipe canadienne a évalué l'importance de l'exposition et les effets biologiques rénaux

des fluides antigel chez 33 employés de l'aéroport de Montréal pendant la saison d'hiver. Des fluides à base d'EG sont en effet pulvérisés en grandes quantités sur les ailes des avions pour prévenir la formation de glace. La concentration d'EG sous forme de vapeurs, faible ou nulle sur la plupart des prélèvements, n'excédait pas 22 mg/m^3 , en accord avec la faible volatilité du produit et les conditions climatiques. En France, la VLE est de 50 ppm soit 125 mg/m^3 . La concentration des brouillards d'aérosol était plus importante, atteignant 190 mg/m^3 , mais sur un nombre faible d'échantillons (0,2 %). Des taux d'EG compris entre 5 et 16 mmol/mol de créatinine ont été retrouvés sur 13 % des prélèvements urinaires, témoignant d'une pénétration percutanée non négligeable. Une néphrotoxicité infra-clinique a été recherchée par le dosage répété de marqueurs précoces que sont l'albumine, la B_2 -microglobuline, la RBP (retinol binding protein) et la NAG (N-acétyl-D-glucosaminidase) urinaires. Aucune anomalie significative n'a été relevée. La seule limite de cette très intéressante étude est la taille relativement faible de la population étudiée.

Fiorito et al (1997) Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. Am J Ind Med, 32: 255-260

Le diméthylformamide (DMF) est un solvant très utilisé dans l'industrie des fibres polyacrylonitriles et des cuirs synthétiques; on le rencontre également dans des formulations pesticides et comme excipient de quelques médicaments vétérinaires (le T61 par exemple). Son hépatotoxicité, dose-dépendante, est liée à la production de métabolites électrophiles qui se lient de manière covalente aux membranes et organites de l'hépatocyte, provoquant la cytolysse. En milieu de travail, le DMF est fréquemment responsable de signes ébrié-narcotiques, épigastalgies, syndromes antabuse, ainsi que de brûlures chimiques retardées des doigts et des mains. Dans la majorité des cas, ces troubles sont en rapport avec des surexpositions accidentelles. En revanche, il n'y a pas de cytolysse hépatique

lorsque la concentration atmosphérique en DMF est inférieure à la VME (10 ppm soit 30 mg/m^3). Une étude transversale a été réalisée dans une usine italienne de similicuir où les dosages métrologiques montrent des concentrations moyennes de l'ordre de 20 mg/m^3 . Parmi les 75 ouvriers examinés, une forte prévalence de troubles digestifs (50 %), de flush du visage (38 %) et palpitations (30 %) est constatée. De plus, 22,7 % de l'effectif présentent des transaminases élevées contre 4 % dans le groupe contrôle, résultat significatif après prise en compte des facteurs de confusion (hépatites virales, obésité, consommation d'alcool et de médicaments). Malheureusement, l'importance de l'augmentation enzymatique n'est pas précisée, et on se sait pas s'il s'agit de minimes dépassements de la norme du laboratoire ou d'élévations franches, au moins supérieures à 2-3 N. Quoiqu'il en soit, l'article met l'accent sur la nécessaire protection des téguments compte-tenu de l'excellente pénétration percutanée du DMF, non seulement en cas de contact direct avec le liquide, mais également lorsque le solvant est en phase vapeur.

Yamaura K et al (1997) Recurrent ventricular tachyarrhythmias associated with QT prolongation following hydrofluoric acid burns. Clin Toxicol, 35: 311-313

Les complications systémiques des brûlures cutanées par l'acide fluorhydrique (HF) sont en rapport avec l'hypocalcémie profonde induite par l'ion fluor, à l'origine d'une atteinte de la contractilité musculaire et myocardique responsable d'une inefficacité circulatoire. En outre, l'hypocalcémie stimule les canaux potassiques calcium-dépendants et s'accompagne d'une hyperkaliémie majeure, à l'origine de troubles du rythme cardiaque. Ces intoxications, parfois mortelles, sont l'apanage d'accidents industriels impliquant de l'HF anhydre ou très concentré, en règle à plus de 50 %. A notre connaissance, l'observation ci-dessous est la première à rapporter des troubles systémiques graves avec une concentration en HF aussi basse. Un travailleur japonais de 64 ans est massivement aspergé d'HF à 30 % lors de l'explosion d'un camion-citerne. Il est immé-

diatement douché sur place. En milieu spécialisé, des brûlures sur 44 % de la surface corporelle sont relevées. A la 3^{ème} heure, la calcémie totale est normale mais la fraction ionisée, meilleur reflet de la calcémie "efficace", est à 0,44 mmol/l pour une normale à 1,2. A la 5^{ème} heure, malgré une recharge calcique entreprise au vu de ce taux, le patient présente une tachycardie ventriculaire (TV) rapidement suivie de fibrillation (FV). 8 cardioversions seront nécessaires pour venir à bout des épisodes de TV et FV, récidivants pendant 80 mn alors même que la fraction ionisée est subnormale à 0,9 mmol/l. La guérison s'est faite sans séquelle.

François Testud

INFORMATIONS DIVERSES

Vient de paraître

Textes officiels

Décret n°99-841 du 28 septembre 1999 portant organisation de la toxicovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat), paru au JO du 30 septembre 1999 (p.14489-14490).

VIGITOX est publié trimestriellement par le Centre Antipoison de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon cedex 3

Tel: 04 72 11 69 11 – Fax 04 72 11 69 85

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 l'unité de Toxicovigilance.

Contact: Dr F. Testud.

