

# VIGI<sub>tox</sub>

n° 9, juillet 1995

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



## EDITORIAL

### Maladies Sentinelles et Toxicovigilance

Comme toute "vigilance", la Toxicovigilance se doit de jouer un rôle d'alerte vis à vis d'événements indésirables, imprévisibles ou imprévus. Mais il est très difficile de déterminer a priori les facteurs de risque, et donc les populations les plus susceptibles de développer de tels événements indésirables liés à une exposition chimique. Une autre façon d'aborder le problème consiste à recenser certaines pathologies prédéfinies, et de vérifier la coïncidence éventuelle de leur survenue avec une exposition suffisamment bien identifiée chez un malade donné. Tel est le principe des maladies sentinelles.

Le Centre Anti-Poisons de Lyon, dans le cadre du Réseau inter-régional de Toxicovigilance Rhône-Alpes, a initié un réseau consacré à la détection de maladies sentinelles évocatrices d'un phénomène immuno-toxicologique, de type immunodépression (lymphomes B) ou auto-immunité (myasthénie, sclérodermie systémique, LED, thyroïdite chronique...). Ce programme, qui vient de recevoir l'aval de la CNIL, va s'étendre sur la région Rhône-Alpes et, nous l'espérons, bien au delà. Une lettre d'information dont le numéro 0 est joint, sera régulièrement adressée aux médecins acceptant de participer.

Il s'agit d'un projet très ambitieux et qui ne pourra atteindre ses objectifs qu'avec l'aide de tous. Merci de votre accueil et de votre collaboration.

Professeur Jacques Descotes  
Centre Anti-Poisons de Lyon

## INTOXICATIONS AIGUES PAR LE DIOXYDE DE CARBONE DANS LES CAVES DE VINIFICATION

Une thèse, présidée par le Pr Freysz (Anesthésie-Réanimation, Dijon) et à laquelle participait le Pr JC Evreux (CAP, Lyon) comme membre du jury, faisant remarquablement le point sur les intoxications par inhalation de gaz carbonique dans les caves de vinification, a été soutenue récemment à la Faculté de Dijon par le Dr P. Jobez. Il nous a paru intéressant d'en résumer les points essentiels.

Gaz incolore, inodore, ininflammable et plus lourd que l'air, le dioxyde de carbone ou gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) représente 0,03 % de l'atmosphère terrestre soit 35 ppm. La plupart des grottes et cavernes possède une teneur supérieure, liée à de multiples facteurs comme la décomposition des matières organiques par les micro-organismes, une activité hydro-thermale ou volcanique, la respiration d'animaux (chauves-souris)... Ce risque est en principe connu des spéléologues professionnels et les intoxications sont rares. Quelques cas anecdotiques ont été rapportés chez des mineurs, des puisatiers, dans des silos de maïs, à bord de navires cargos transportant des oignons ou du vin. Mais c'est en milieu viticole que les intoxications aiguës par le CO<sub>2</sub> sont le plus préoccupantes: elles sont en effet non exceptionnelles et souvent mortelles, bien que ce risque "d'asphyxie" dans les cuves de vendanges ou de brasseries soit connu depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. A cette époque, on utilisait comme moyen préventif le test à la bougie, considéré actuellement comme non fiable.

### Production du CO<sub>2</sub>

Elle a lieu essentiellement au cours de la fermentation du jus de raisin ou moût lors de l'étape de cuvaison. La fermentation alcoolique, décrite par Gay-Lussac, correspond à la transformation enzymatique par certaines levures des sucres (glucose et fructose) en éthanol avec libération de CO<sub>2</sub>. Un litre de moût comportant 216 g de sucres dégage à 25°C, pour un titre alcoolique de 12°, 58,8 litres de CO<sub>2</sub>, ce qui correspond pour une cuve de 100 hectolitres à la libération journalière d'environ 100 m<sup>3</sup> de CO<sub>2</sub> ! Plus accessoire est la fermentation malolactique, désacidification du vin due à la transformation par des bactéries lactiques de l'acide malique en acide lactique avec dégagement de 0,36 l de CO<sub>2</sub> par litre de vin.

Des fermentations anormales ou accidentelles (maladies de la tourne, de l'amer...) peuvent également être à l'origine de fortes productions de CO<sub>2</sub>. Au total, les quantités produites pendant cette période de cuvaison qui dure de 5 à 10 jours, tant dans le déroulement normal de la vinification qu'en cas de fermentation anormale, sont donc considérables et souvent sous-estimées par les cavistes.

### Pathogénie

Le CO<sub>2</sub> est souvent considéré comme un gaz toxicologiquement inerte et les intoxications aiguës comme la simple conséquence d'une asphyxie oxygénoprive. C'est un des mérites de ce travail de montrer que le CO<sub>2</sub> possède une action toxique propre.

Il exerce un effet stimulant (hyperpnée) des centres respiratoires bulbaires à concentration modérée et un effet dépressur (arrêt respiratoire) à haute concentration ( $\epsilon$  30 %). De plus, il possède expérimentalement un puissant effet narcotique, présent même lorsque de fortes proportions d'oxygène sont associées au mélange gazeux inhalé par les animaux. Des constatations analogues (effet dépressur central associé à une stimulation) ont été effectuées chez l'Homme, réalisant le *coma hypercapnique* avec céphalées, confusion mentale, paralysie flasque, coma, tremblements et convulsions, et enfin décès. Ces effets ont même été expérimentés en "thérapeutique" psychiatrique chez des psychotiques dans les années 30-50 !

En pratique, l'inhalation d'une atmosphère concentrée en CO<sub>2</sub> ( $\epsilon$  8 %) et appauvrie en oxygène ( $\leq$  10 %) entraîne en quelques instants l'effondrement de la victime par narcose. L'effet synergique de l'anoxie brutale conduit au coma, suivi rapidement de lésions cérébrales irréversibles.

### Epidémiologie

Suite à l'observation par l'auteur de 4 accidents responsables de 6 décès en 1993 et 1994 pour la seule région Beau-jolais/Bourgogne, une enquête rétrospective portant sur 10 ans (1984-94) a été effectuée auprès des services prévention de la Mutualité Sociale Agricole et des centres hospitaliers de la France viticole. 26 accidents impliquant 42 victimes ont ainsi été recensés, l'auteur soulignant le caractère forcément incomplet de ce dénombrement. L'accident a lieu en pénétrant dans une cuve dans plus de 90 % des cas; aucune des victimes ne porte de harnais de sécurité et aucun système de ventilation n'est utilisé en dehors de l'aération naturelle. 86 % des victimes sont des salariés, des saisonniers ou des personnes extérieures à l'exploitation.

Le pigeage, opération traditionnelle consistant à fouler au pied 2 fois/jour le "chapeau" (marcs flottant à la

surface) de la cuve, est une intervention particulièrement dangereuse dans la mesure où l'opérateur est immergé dans le moût jusqu'au thorax et exposé à de très hautes concentrations de CO<sub>2</sub> (jusqu'à 20-40 %).

Une seule inhalation peut alors entraîner une perte de connaissance et une chute dans la cuve (2 accidents mortels "seulement" dans cette série mais fréquents incidents d'intoxication à minima). Les cuves modernes "auto-pigeantes" ont considérablement réduit ce risque. Le décuvage, consistant à évacuer par pompage le "vin de goutte" puis à sortir manuellement les marcs et enfin les lies, est aussi une opération à haut risque car elle nécessite l'entrée du sujet dans la cuve. Le nettoyage des cuves après vidange du vin pour évacuation des lies restantes expose également à de très fortes concentrations. Les travaux de décuvage et de nettoyage représentent ensemble 40 % des cas tandis que des activités diverses comme la simple vérification en se penchant au dessus d'une cuve ou le prélèvement d'échantillons sont sources d'accident dans 22 % des cas. Enfin, le réflexe de sauver (secours à la première victime) peut entraîner des victimes successives (33 % des cas).

---

### Clinique

---

La mortalité globale des intoxications aiguës est très élevée (75 % de décès). À l'arrivée des secours, généralement tardifs, sur les 42 victimes recensées :

- 18 sont mortes,
- 16 sont comateuses (dont 11 en arrêt cardio-circulatoire) et décéderont soit dans les suites immédiates (7 cas) ou secondairement (6 cas); seulement 3 victimes guériront sans séquelle ou avec des séquelles mineures (céphalées persistantes),
- 8 présentent un état de malaise (vertiges, sensation de "jambes en coton", lipothymies) et récupéreront sans séquelle.

La prise en charge de ces intoxications repose sur la mise en œuvre la plus précoce possible de mesures de réanimation symptomatiques: intubation et ventilation assistée en oxygène pur à fort débit, massage cardiaque externe et/ou administration d'adrénaline en cas d'arrêt cardio-respiratoire, correction de l'acidose métabolique consécutive à l'anoxie tissulaire...

---

### Prévention

---

Capitale, elle repose sur l'information répétée de la profession (concernant le risque, la nécessité de toujours intervenir en présence d'une seconde personne, les mesures de secourisme élémentaires), le port impératif d'un harnais de sécurité, et surtout sur la ventilation, visant au respect des valeurs limites: VLE = 3 % soit 30 000 ppm, VME = 0,5 % soit 5000 ppm. En période de fermentation, les ouvertures de la cuverie doivent rester constamment ouvertes et des

ventilateurs/insufflateurs portables doivent être systématiquement utilisés pour les cuves enterrées, les cuves aériennes incomplètement remplies, les fosses. Malheureusement, 80 % des viticulteurs se contentent encore de la ventilation naturelle de leur cuverie...

oOo

### DONNEES RECENTES SUR LA NEUROTOXICITE DES SOLVANTS ORGANQUES A FAIBLE DOSE

La neurotoxicité des solvants à de faibles doses d'exposition était un des thèmes des XXIII<sup>èmes</sup> Journées Nationales de Médecine du Travail qui se tenaient du 7 au 10 juin 1994 à Besançon. Un numéro récent des *Archives des Maladies Professionnelles* (1995, 56, 87-158) est consacré à l'intégralité des rapports, communications et posters présentés. Il nous a paru intéressant d'en faire une synthèse à l'intention de nos correspondants.

Depuis les années 70, de très nombreux travaux ont porté sur les effets neuro-comportementaux à long terme des solvants en milieu professionnel. Ce sont des auteurs scandinaves qui ont, les premiers, décrit un *psychosyndrome organique* chez des peintres exposés principalement à du white-spirit. Il s'agit d'une encéphalopathie survenant à la suite d'expositions prolongées (au moins 10 ans habituellement) associant des signes subjectifs toujours déficitaires: asthénie, baisse de la libido, troubles du sommeil, difficultés de concentration et d'abstraction avec pertes de mémoire, troubles de l'humeur avec désintéressement, irritabilité, tendance dépressive... Ces signes, non rythmés par le travail, sont réversibles, disparaissant ou s'améliorant nettement avec l'éviction prolongée. L'existence même de cette pathologie a été longtemps controversée; elle est actuellement admise par tous et retrouvée dans la majorité des enquêtes épidémiologiques mais pas dans toutes, en raison de la complexité de leur mise en œuvre et des multiples facteurs de confusion potentiels: âge, niveau

intellectuel, consommation d'alcool et/ou de psychotropes, biais liés au métier...

Compte-tenu de la non spécificité des troubles, le diagnostic positif est extrêmement difficile à l'échelon individuel, et en pratique courante, le diagnostic différentiel avec un syndrome dépressif, un éthylisme ou encore (au delà de 45 ans) une maladie d'Alzheimer débutante n'est pas évident. L'imagerie cérébrale (scanner, IRM) est normale, contrairement à ce que l'on observe dans les formes évoluées d'encéphalopathie toxique aux solvants, résultant soit d'une exposition professionnelle massive, soit plus souvent d'une toxicomanie ("snif-feurs"). L'exploration fonctionnelle (EEG, potentiels évoqués auditifs et somesthésiques) est également normale ou peu perturbée. L'étude des potentiels évoqués cognitifs ou tardifs est encore au stade de recherche... L'étude isotopique du débit sanguin cérébral est peu concluante; elle montre parfois une hypoperfusion, absolue ou relative, sans territoire préférentiel net. Enfin, une fréquence élevée d'apnées du sommeil est retrouvée lors des enregistrements polysomnographiques.

En revanche, les *tests psychométriques*, comme ceux réalisés à l'embauche par certaines entreprises (S.N.C.F.) dans un but de recherche de fiabilité et d'adaptation de l'homme à son poste de travail, peuvent être utilisés pour la mise en évidence objective des perturbations des fonctions cognitives, psychomotrices et comportementales, démontrant ainsi leur nature *organique*. Cependant, ils ne sont pas toujours parfaitement reproductibles et il peut exister des difficultés d'interprétation pour les sujets de culture différente de la nôtre.

Il existe ainsi plusieurs batteries de tests pour évaluer les effets neurotoxiques professionnels, et notamment celle développée et validée en 1983 par l'O.M.S. Cette batterie (N.C.T.B.) comporte des tests d'attention et de concentration (Temps de réaction et "Digit Span"), des tests de mémoire ("V.R.T. de Benton" ou test de mémorisation visuelle de figures géométriques), des tests de dextérité manuelle ("Santa Ana" et test de Aiming), des tests d'efficacité intellectuelle et d'abstraction ("Digit Symbol"), ainsi qu'une échelle d'humeur et d'anxiété. De nombreux autres tests sont disponibles mais moins bien validés, tous s'attachant à apprécier une détérioration mentale.

En pratique, des tests perturbés représentent un argument important pour l'imputabilité des troubles à une exposition professionnelle aux solvants. Celle-ci doit être chaque fois que possible évaluée à l'aide de données bioméтроlogiques et métrologiques chiffrées. Mais l'élément décisionnel le plus important est sans doute la guérison ou l'amélioration des troubles à

l'arrêt de l'exposition, d'où l'intérêt de refaire les tests après modification des conditions de travail ou changement de poste.

Plusieurs communications ont mis l'accent sur l'existence de troubles fins de la vision des couleurs chez les travailleurs exposés aux solvants organiques en milieu industriel. Ces *dyschromatopsies acquises*, portant essentiellement sur la discrimination chromatique dans l'axe jaune-bleu et mises en évidence depuis une quinzaine d'années par des études exposés/non-exposés, pourraient être des indicateurs précoces de la neuro-toxicité des solvants.

En clinique, l'examen de la vision des couleurs peut être réalisé facilement. Les dyschromatopsies congénitales sont fréquentes (8 % des hommes, 0,45 % des femmes) et reconnues grâce au test d'Ishihara. Le test 15 *hue* désaturé de Lanthony pourrait devenir un moyen de dépistage précoce des dyschromatopsies acquises liées aux solvants. Il est spécifique, sensible, facilement reproductible, bien accepté et peu onéreux. Il s'agit pour le salarié de classer (à partir d'un pion P<sub>0</sub> de référence fixe) 15 pions mobiles, les couleurs désaturées des pions allant du bleu (P<sub>0</sub>) au mauve (P<sub>15</sub>) avec des intervalles égaux entre les tons. On teste les 2 yeux séparément; le recueil des données permet de calculer un indice de confusion chromatique (I.C.C.). Ainsi, plusieurs études mettent en évidence la survenue d'une perte dans l'axe bleu-jaune, contrairement aux dyschromatopsies congénitales où l'axe de confusion est le plus souvent rouge-vert.

## oOo

Au total, malgré les nombreux tests et examens complémentaires disponibles, le diagnostic de certitude reste très difficile chez un individu donné. Ainsi, sur 52 patients adressés par leur médecin du travail à l'équipe parisienne du Pr F. Conso, seules 6 observations ont été retenues avec une imputabilité considérée comme vraisemblable. Nos connaissances sur la toxicité neuro-comportementale des solvants organiques sont encore insuffisantes et les spécialistes présents ont souligné la nécessité de se tourner vers des études longitudinales prospectives devant le nombre et la diversité des molécules nouvellement mises sur le marché, le problème des mélanges de solvants, la nécessité d'établir des relations dose-effet et de définir des valeurs limites acceptables.

Pollutec 95, Paris, 3-6 octobre: XI<sup>ème</sup> Salon international des équipements, technologies et services de l'environnement ciblé sur les pollutions industrielles.

*Renseignements:* Blenheim, 70, rue Ri-vay, 92532 Levallois-Perret, tél: (1) 47 56 21 12

XXXIII<sup>ème</sup> 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

## INFORMATIONS DIVERSES

### Information brève

*Depuis le 19 juin 1995, le Centre Anti-Poisons de Lyon a changé de numéros de téléphone:*

**C.A.P. appels urgents: 72 11 69 11**

**Secrétariat: 72 11 69 92**

**Fax: 72 11 69 85**

**Toxicovigilance: 72 11 69 95**

**Pharmacovigilance: 72 11 69 97**

### Vient de paraître

C. Géraut (1995) L'essentiel des Pathologies Professionnelles, 431 pages, Ed Ellipses, Paris.

### Réunions, Congrès

VIGItox est publié trimestriellement par le Service de Pharmac-Toxicovigilance et Centre Anti-Poisons, Hôpital E.Herriot, 69437 Lyon Cedex 03. Tel: 72.11 69 11

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.