

# VIGI<sub>tox</sub>

n° 12, Mai 1997

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



## EDITORIAL

### LE PRINCIPE DE PRECAUTION

Si notre civilisation est souvent décrite comme une civilisation du risque, elle n'en est pas moins également une civilisation de la sécurité. Le principe de précaution auquel un livre récent est consacré [Oliver Godard : *Le principe de précaution dans la conduite des affaires humaines*. Editions de la Maison des Sciences de l'Homme, Paris, 1997] en est une illustration. Ce principe repose sur l'idée qu'il peut être justifié ou impératif de limiter, encadrer ou empêcher certaines actions potentiellement dangereuses sans attendre qu'un lien de causalité soit scientifiquement établi.

Il s'agit là d'une notion ambivalente. Fallait-il, au nom de ce principe, interdire le développement du chemin de fer au siècle dernier sous prétexte qu'il pouvait y avoir des conséquences dangereuses pour la population ? Pour autant faut-il accepter toute innovation technologique sous le seul pré-texte qu'elle est innovante ? L'application du principe de précaution ne doit pas être ce parapluie qu'il est si tentant et si facile d'ouvrir face à l'incertitude des risques encourus. Tous les risques : sanitaires, industriels, économiques, sociétaux... d'une activité doivent être envisagés. Refuser un risque, c'est en contre-partie accepter d'autres risques et il est rare qu'un risque ait une importance telle qu'il faille lui donner une prééminence absolue. Le principe de précaution présuppose une menace grave. Encore faudrait-il en donner une définition pour éviter les effets pervers du miroir déformant qu'est la perception du risque.

Les scientifiques seront en première ligne chaque fois que se posera l'application de ce principe ce qui leur imposera une véritable révolution culturelle: thèmes de recherche davantage tournés vers la solution de problèmes concrets, confrontation des idées bien au-delà du cercle étroit de quelques experts cooptés, communication sur le risque adaptée à l'attente du public et des politiques. La toxicologie n'échappera pas à cette évolution. Il est temps qu'elle s'y prépare...

Professeur Jacques Descotes  
Centre anti-poisons de Lyon

## CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES ET SANTE

Partout où il existe une puissance électrique, il existe un champ électrique et un champ magnétique; le champ électrique résulte de la présence des charges électriques, le champ magnétique apparaît lorsqu'il y a passage du courant électrique (déplacement des charges) dans un conducteur. Les êtres humains sont exposés à une large gamme de fréquences électromagnétiques. On distingue:

- les rayonnements ionisants, rayons X et gamma, dont la fréquence varie entre  $10^{16}$  et  $10^{22}$  Hz,
- les rayonnements non ionisants, parmi lesquels: 1) les ultra-violets, la lumière visible et les infra-rouges ( $10^{13}$  à  $10^{16}$  Hz); 2) les hyper-fréquences ou micro-ondes (300 MHz à 300 GHz: four micro-ondes, radar routier, antenne satellite) et les radio-fréquences: ondes TV (UHF et VHF), téléphones portables et radio (HF, MF, LF); 3) les très basses fréquences des écrans vidéo (300 Hz à 30 kHz) et les extrêmement basses fréquences ("extremely low frequency" ou *ELF*) de l'énergie électrique, correspondant notamment aux fréquences 50-60 Hz du courant alternatif industriel (50 en Europe, 60 aux USA).

Dans les pays industrialisés, de vastes réseaux de lignes électriques de transport à haute tension (lignes aériennes et câbles sous-terrains) fournissent l'énergie électrique au consommateur. En France, ces hautes tensions s'élèvent à 400 kV. Aux USA et au Canada, elles atteignent 765 kV. Les appareils électriques en milieu domestique comme en milieu de travail, le câblage à l'intérieur des habitations, sont aussi des sources d'exposition pour la population. La possibilité d'un lien entre champs ELF et cancer fait l'objet depuis ces 20 dernières années d'une abondante recherche, tant expérimentale qu'épidémiologique.

### **Données expérimentales**

Les champs électromagnétiques ELF pourraient avoir des effets biologiques bénéfiques: une cicatrisation plus rapide des brûlures a été mise en évidence chez le rat; le rôle des champs magnétiques pulsés sur la consolidation des fractures et des pseudarthroses est reconnu aux USA; enfin, un effet facilitateur sur la régénération nerveuse, de mécanisme inconnu, a été mis en évidence dans certaines espèces animales. En revanche, d'autres effets paraissent néfastes, comme la perturbation des flux calciques transmembranaires in

vitro, ou les modifications du rythme circa-dien qui seraient liées à des troubles de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale. De même, diverses perturbations des défenses immunitaires ont été relevées, mais de manière inconstante. Enfin, des études chez le singe ont montré une diminution des taux cérébraux des métabolites de la dopamine et de la sérotonine.

Il est actuellement admis que les champs ELF n'ont pas d'effet initiateur: à la différence des rayonnements ionisants, ils n'ont pas d'effet génotoxique, ne pouvant être responsables d'altération de l'ADN. Cependant, les champs ELF pourraient affecter le fonctionnement cellulaire: par exemple, des modifications de la transcription de l'ADN ont été observées sur fibroblastes humains. Une augmentation de la synthèse protéique a été montrée sur cellules de glandes salivaires d'insecte. Enfin, une augmentation de l'activité de l'ornithine décarboxylase, impliquée dans les processus de multiplication cellulaire, a été rapportée.

Chez l'animal, les quelques études disponibles suggèrent la possibilité d'un effet de promotion tumorale des champs électromagnétiques. Des études récentes montrent que les champs résultant d'un écran d'ordinateur augmentent le nombre et la taille des tumeurs après implantation de mélanome B16 chez la souris. De plus, le nombre de cancers de la peau induits par le 7,12-diméthylben-zanthracène (DMBA) est augmenté après exposition intense et prolongée à un champ ELF. De même, chez le rat, un champ ELF augmente le nombre de tumeurs mammaires induites par le DMBA.

---

### **Données épidémiologiques**

---

Les études réalisées en milieu professionnel sont les plus nombreuses. Leurs résultats sont discordants. La plupart portent sur les leucémies et les tumeurs du cerveau, quelques-unes sur les mélanomes ou le cancer du sein chez l'homme. On peut distinguer 3 catégories d'études: les études de mortalité ou d'incidence proportionnelle, les études cas-témoins, et les études de cohorte historiques. Les premières examinent le risque de cancer en fonction de l'exposition aux champs électromagnétiques; les groupes professionnels étudiés sont ceux pour lesquels l'exposition est supposée élevée: travailleurs de l'électricité (monteurs, câbleurs...), du téléphone, de la

radio, de l'électronique, soudeurs... Des augmentations faibles mais significatives du risque ont été retrouvées pour les leucémies dans la plupart de ces études, parfois plus marquées pour les leucémies myéloïdes aiguës ou pour certaines catégories professionnelles. Ces études posent de difficiles problèmes d'interprétation. Dans les études cas-témoins, des Odds Ratio (OR) de l'ordre de 1,5 à 4 sont souvent retrouvés pour les leucémies. Une étude suédoise publiée en 1992, portant sur 250 cas de leucémies et 261 cas de tumeurs du cerveau, et qui comprend des mesures de champs magnétiques à l'aide d'un dosimètre individuel au poste de travail, retrouve une association avec la leucémie lymphocytaire chronique, pour les catégories professionnelles les plus exposées. Enfin, les études de cohorte, menées le plus souvent en Suède, et portant sur des travailleurs supposés exposés, ne semblent pas montrer d'association avec la leucémie, mais retrouvent des associations avec les tumeurs du cerveau. Les principales faiblesses de ces études résident dans la difficulté à estimer les expositions professionnelles de façon rétrospective, dans la possible persistance de facteurs confondants (autres sources d'exposition), et dans le caractère parfois réduit des échantillons.

Un nombre important d'études a également été consacré aux effets des champs ELF chez les riverains des lignes de distribution du courant électrique (*exposition résidentielle*), et en particulier à la survenue de cancers chez les enfants. En effet, les enfants vivant à proximité d'installations à haute tension sont exposés à des niveaux 5 à 10 fois plus élevés que la normale. Toutes ces études sont de type cas-témoins, portant essentiellement sur les leucémies, les lymphomes et les tumeurs du système nerveux central. La première étude ayant attiré l'attention sur le risque de leucémie chez l'enfant, publiée en 1979, et utilisant la méthode d'estimation de l'exposition résidentielle basée sur la configuration câblée autour de l'habitation, montre les plus fortes associations entre champs ELF et cancer avec un OR à 3. Plusieurs études ont complété cette estimation approximative de l'exposition aux champs ELF par des mesures à l'intérieur des habitations et à l'extérieur. Certaines retrouvent une relation entre le risque de leucémie chez l'enfant et l'exposition résidentielle tandis que d'autres ne retrouvent pas d'augmentation ou une augmentation non significative. Cependant, les problèmes méthodologiques sont importants: biais de sélection (cancers plus fréquents dans les milieux socio-économiques les plus bas), facteurs de confusion (de nombreux autres facteurs de risque ne sont pas toujours pris en compte ou sont difficiles à estimer). La validité de la méthode d'évaluation des expositions a également été contestée. Une étude suédoise publiée en 1993 concernant 450 000 riverains de lignes

électriques souligne que le risque de leucémie chez l'enfant vivant en maison individuelle est 2,7 fois plus élevé quand l'exposition moyenne au champ magnétique est d'au moins 2 mil-liGauss (mG) et 3,8 fois pour 3 mG ou plus. Une étude danoise publiée en 1993, portant sur 1707 cas et 4788 enfants témoins, montre que l'exposition à des champs magnétiques d'une intensité de l'ordre de 0,4 microtesla ( $\mu T$ ), provenant d'installations à haute tension, augmente le risque d'apparition de leucémie, tumeur du cerveau et lymphome; une exposition à un champ d'au moins 0,1  $\mu T$  augmente le risque d'apparition du seul lymphome malin. Une étude finlandaise enfin, de type cohorte, ne retrouve pas d'association significative pour l'ensemble des cancers, les leucémies et les lymphomes, mais trouve un risque augmenté de tumeurs du système nerveux (OR à 4,2) chez les garçons exposés à 2 mG ou plus.

Les études chez l'adulte sont nettement moins nombreuses: elles n'indiquent en général pas d'association entre la mesure des champs ELF à l'intérieur des habitations et les cancers, notamment les leucémies.

---

## Conclusion

---

Les données expérimentales mettent en évidence certains effets des champs électromagnétiques; bien qu'inconstants voire discordants, ils n'en soulignent pas moins la possibilité de perturbation des organismes vivants. Si les champs ELF n'ont pas d'effet génotoxique, des modifications de la transcription de l'ADN ont été montrées in vitro, et un effet de promotion tumorale est suggéré par quelques études chez l'animal. Les études épidémiologiques menées jusqu'à présent en milieu résidentiel comme en milieu professionnel ont apporté des résultats contradictoires. Les difficultés méthodologiques de ces études ne doivent pas échapper à l'analyse. Cependant, on ne peut exclure formellement la possibilité d'un rôle des champs ELF dans l'apparition de leucémies, en particulier chez l'enfant dans le cadre d'une exposition résidentielle.

Affaire à suivre.

**Dr S. Sabouraud**

## QUESTIONS/REponses

**Question:** *L'exposition professionnelle au toluène en laboratoire d'anatomie pathologique peut-elle expliquer la sur-venue d'une fausse couche à la 11<sup>ème</sup> semaine chez une femme de 30 ans, sans aucun antécédent médical ni gynéco-obstétrical ?*

**Réponse:** Le toluène est un solvant or-ganique volatil dont la toxicité en milieu de travail est essentiellement neuro-logique: signes ébrio-narcotiques (sen-sations ébrieuses, céphalées, vertiges, nausées...) en cas d'inhalation de fortes concentrations, possibles effets cogni-tifs à long terme en cas d'exposition importante et prolongée.

Les données concernant les effets des solvants chez la femme enceinte peu-vent être résumées ainsi. Globalement, l'exposition professionnelle au cours du premier trimestre se traduit par une multiplication par 2 à 4 du risque de fausse couche, par un mécanisme qui n'est pas connu. Très peu de solvants ont des effets tératogènes démontrés dans l'espèce humaine: c'est cependant le cas du toluène mais son embryotoxicité (hypotrophie, microcéphalie et retard mental) n'a été constatée que chez les nouveau-nés de mères toxicomanes "sniffant" des hydrocarbures et inha-lant des doses considérables, sans com-mune mesure avec celles rencontrées en milieu de travail. En revanche, de fortes expositions professionnelles pourraient entraîner une hypotrophie foetale, comme dans le syndrome d'alco-olisme foetal. La possibilité d'altération discrète de l'intellect et du QI, voire la survenue ultérieure de troubles neuro-comportementaux chez les enfants de mères exposées durant toute leur gros-sesse est un aspect qui reste controversé et qui, en tout état de cause, ne s'ap-plique qu'aux fortes expositions.

D'une manière générale, il est impos-sible à l'échelon individuel d'incriminer une exposition toxique, chimique ou médicamenteuse, dans la survenue d'un avortement spontané compte-tenu de la fréquence de cet événement dans la population générale: le taux de fausse couche est en effet de l'ordre de 10 à 15 %. En ce qui concerne cette patiente exposée depuis 4 ans et qui ne présente aucun symptôme au cours du travail, la contamination par le toluène est proba-blement faible et n'apparaît pas de natu-re à avoir modifié l'évolution spontanée de la grossesse. Néanmoins, il serait in-téressant de pratiquer un dosage uri-naire de l'acide hippurique, métabolite du toluène, pour quantifier l'intensité de l'exposition et écarter ainsi toute arrière-pensée dans l'esprit de cette salariée. Les conseils du Médecin du tra-vail de l'établissement seraient égale-ment précieux pour minimiser l'exposi-tion au toluène ainsi qu'aux nombreuses autres substances chimiques probable-ment présentes dans ce laboratoire.

oOo

**Question:** *Les préparateurs du service pharmaceutique de notre hôpital se plaignent de signes d'irritation cutanéomuqueuse persistant pendant plusieurs jours, lors du conditionnement d'am-poules d'acide osmique, manipulation qu'ils effectuent 2 à 4 fois/an. Quelle est la toxicité de cette substance ?*

**Réponse:** L'acide osmique ou tétraoxyde d'osmium ( $\text{OsO}_4$ ) est utilisé en histologie (coloration et fixation) et, depuis 1950, en injection intra-articulaire (syno-viorthèse) dans le traitement de la poly-arthritis rhumatoïde, de l'arthropathie hémophilique et dans les arthrites post-infectieuses persistantes. La prépara-tion consiste à réaliser à partir des cristaux jaune-pâle de tétraoxyde d'os-mium, une solution aqueuse d'acide osmique, une filtration stérilisante, puis une dilution à 1 %. Cette solution est introduite dans une ampoule de verre, scellée ensuite au chalumeau.

L'acide osmique est un composé extrê-mement sublimable: sa tension de va-peur à 40°C est 16 fois celle de l'iode ! En raison de leur pouvoir oxydant, les vapeurs sont très caustiques pour la mu-queuse oculaire et les voies respira-toires, à l'origine d'un effet lacrymo-gène majeur, d'une rhinorrhée, de toux avec dyspnée, voire d'un OAP lésionnel retardé après un épisode de suffocation initiale. Ainsi, un accident est survenu en 1992 chez un interne en Pharmacie du CHRU de Lille exposé pendant près de 3 heures: la prise en charge des mani-festations respiratoires a nécessité une hospitalisation de 3 jours avec oxygéno-thérapie et administration de salbutamol et corticoïdes. Deux mois après l'acci-dent, persistait une dyspnée avec hy-perréactivité bronchique mise en évi-dence par un test à la métacholine, témoignant d'un syndrome de Brooks (voir Vigitox n°8).

La projection accidentelle sur la peau ou dans l'oeil d'une solution d'acide osmi-que provoque des brûlures chimiques d'intensité variable avec la concen-tration et le temps de contact. Il n'y a pas "d'antidote" disponible et le traite-ment repose pour l'essentiel sur un la-vage précoce, abondant et prolongé (15 mn) à l'eau courante. Les brûlures relè-vent ensuite d'un traitement non spéci-fique, adapté aux lésions. Un cas de né-crose cutanée de la jambe par diffusion extra-articulaire de l'acide osmique après synoviorthèse, rend compte de l'agressivité du produit pour les tissus.

Chez des patients ayant subi une syno-viorthèse, des protéinuries et des héma-turies microscopiques réversibles en 3 jours ont été décrites: sur une série de 101 malades finlandais, 8 cas de protéi-nurie et 6 cas

d'hématurie ont été notés le lendemain de l'injection. De fait, l'élimination essentiellement rénale du produit et la toxicité glomérulaire et/ou tubulaire bien connue de la plupart des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb, uranium...) rendent vraisemblable l'imputabilité de ces anomalies biologiques à l'acide osmique. Néanmoins, aucun cas n'a été signalé chez des sujets professionnellement exposés.

En ce qui concerne les préparateurs, leurs troubles sont manifestement en rapport avec des concentrations excessives en vapeurs d'acide osmique lors de la préparation des solutions. La prévention repose sur le travail à température la plus basse possible, sous hotte, avec des moyens de protection individuelle adéquats: double paire de gants, masque, lunettes...

**Dr F. Testud**

## INFORMATIONS DIVERSES

### Textes officiels

Le décret 96-833 du 17 septembre 1996 relatif aux missions et moyens des Centres anti-poisons (CAP) introduit d'importantes modifications dans la structure de ces services. Un CAP doit obligatoirement comporter une unité de *réponse téléphonique à l'urgence*, fonctionnant 24 heures sur 24 et dotée d'un enregistrement des appels, et une unité de *Toxicovigilance*. Outre son activité usuelle d'aide au diagnostic, celle-ci doit procéder à la collecte d'informations sur les cas d'intoxication qui se sont produits dans leur zone d'intervention, par le biais de conventions avec les centres hospitaliers pourvus d'un service d'aide médicale urgente. Enfin, le décret prévoit la mise en place d'un système informatique commun à tous les CAP, réalisant une *banque nationale de cas* destinée à servir de support aux enquêtes de Toxicovigilance.

### Réunions, Congrès

XXV<sup>ème</sup> Congrès de la société de Toxicologie clinique / Groupement des Centres anti-poisons français.

Paris, 18 et 19 septembre 1997

Programme: interactions en Toxicologie, néphropathies toxiques, communications libres.

Renseignements: secrétariat du Pr ML Efthymiou, Centre anti-poisons, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du faubourg St-Denis, 75475 Paris Cedex 19.  
Tél: 01 40 37 04 04

### Vient de paraître

J. Descotes (1996) *Human Toxicology*, Elsevier, Amsterdam

J Bruneton (1996) *Plantes Toxiques*, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. Lavoisier Tec & Doc, Paris

M.J. Ellenhorn (1997) *Medical Toxicology*, diagnosis and treatment of human poisoning. Williams & Wilkins, Baltimore

VIGITOX est publié trimestriellement par le Centre anti-poisons de Lyon, hôpital E.Herriot, 69437 Lyon Cedex 3.

Tel: 04 72 11 69 95

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.

Contact: Dr F. Testud.