

VIGI_{tox}

n° 7, novembre 1994

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



EDITORIAL

Analyse du risque pour l'Homme des substances chimiques

Depuis peu la Directive Européenne 92/32 a été introduite dans le Droit Français. Cette Directive impose que soit réalisée une analyse du risque pour le consommateur et pour le travailleur, de toutes les substances chimiques nouvelles, classées dangereuses, ainsi que de certaines substances anciennes. Même si toutes ne sont pas envisagées, les médicaments ou les pesticides faisant l'objet d'autres procédures, cette Directive marque un tournant important dans l'évaluation toxicologique des substances chimiques.

Jusqu'ici, cette évaluation se limitait à détecter les organes-cibles chez l'animal, à rechercher une relation dose-réponse et à préciser une dose ou une concentration sans effet observable. Un coefficient théorique de sécurité (souvent égal à 100) était ensuite appliqué pour établir la dose journalière admissible ou l'exposition maximale... Cette Directive qui accompagne une démarche scientifique de plus en plus répandue, bien qu'encore peu développée en France, va beaucoup plus loin. Elle vise à connaître la toxicité intrinsèque d'une substance ("danger"), puis à préciser le niveau d'exposition humaine grâce à des modèles mathématiques permettant une estimation à partir des caractéristiques physico-chimiques de la substance, des voies d'entrée, des modalités d'utilisation... Le risque peut alors être estimé de manière plus objective qu'une simple extrapolation grossière des données animales à l'Homme. Reste aux agences nationales et/ou internationales à décider si ce risque est acceptable, et si non quelles mesures doivent être mises en oeuvre pour le réduire, le contrôler ou le surveiller.

Dans ce contexte, la Toxicovigilance verra son rôle renforcé car les observations qui lui sont notifiées et qu'elle valide ensuite, ont un intérêt inégalé pour apprécier les dangers et les risques chez l'Homme des substances chimiques.

Professeur Jacques Descotes
Centre Anti-Poisons de Lyon

MONOXYDE DE CARBONE ET GROSSESSE

Le monoxyde de carbone (CO) reste la des première cause toxique de mortalité en France avec plus d'une centaine de dé-cès par an. Chez la femme enceinte, l'ex-position aiguë et/ou chronique au CO fait courir un double risque, maternel et foetal. Produit lors de toute combustion organique incomplète, le CO est un gaz inodore, incolore, non irritant, de densité proche de l'air et très diffusi-ble, pénétrant dans l'organisme par voie respiratoire. Les intoxications survien-nent dans 3 contextes principaux:

- les incendies, à l'origine d'intoxica-tions volontiers collectives et souvent compliquées par la présence de vapeurs caustiques et/ou toxiques (produits de dégradation des matières plastiques par exemple).
- les accidents domestiques, résultant le plus souvent de l'utilisation d'un chauff-fe-eau à gaz plus ou moins vétuste ou mal réglé, dans une pièce insuffisam-ment ventilée. Dans d'autres cas, il s'agit de moyens de chauffage divers (fuel, charbon, cheminées), de l'emploi d'une décolleuse thermique à papiers-peints, ou encore de l'utilisation de braseros voire de barbecues à l'intérieur des ha-bitations.
- l'exposition professionnelle, à l'origi-ne d'intoxications accidentelles (par exemple panne méconnue des systèmes d'extraction des gaz) ou d'une imprégna-tion chronique à faible dose comme dans les raffineries, les fonderies, les garages et tunnels routiers, les cimenteries, les silos et porcheries, l'incinération des ordures, la manipulation de chlorure de méthylène...

Cinétique

La quantité de CO pénétrant dans l'orga-nisme dépend de sa concentration dans l'atmosphère, de la durée d'exposition et du débit ventilatoire du sujet. Dans le sang, le CO se lie très rapidement à l'hé-moglobine (son affinité pour l'Hb est 250 fois supérieure à celle de l'oxygène) formant de la carboxyhémoglobine (HbCO), incapable de transporter l'oxy-gène. Une fraction de l'ordre de 15 % se fixe sur la myoglobine et les enzymes des chaînes respiratoires mitochondria-les (cytochromes, peroxydases...). L'i-nactivation fonctionnelle de l'Hb provo-que une hypoxie hypoxémique périphé-rique constituant le principal mécanis-me d'action toxique lors de l'intoxication aiguë. Les 2 principaux organes-cibles sont le système

nerveux central et le myocarde. Le cerveau foetal, en plein développement, est extrêmement sensi-ble à l'hypoxie, et donc particulièrement vulnérable.

L'existence d'un compartiment foetal rend compte d'une cinétique particuliè-re du CO en cas d'intoxication durant la grossesse et de ses conséquences pour le fœtus. En effet, une faible fraction reste sous forme dissoute dans le plasma et franchit aisément le placenta. A l'hy-poxie induite par l'intoxication mater-nelle, se surajoute la fixation du CO sur l'Hb foetale. La liaison CO-Hb foetale, très stable en raison de l'affinité de l'Hb foetale pour le CO encore supérieure à celle de l'Hb maternelle, explique le ca-ractère prolongé et donc la gravité de l'intoxication foetale. Celle-ci est mal évaluée par le dosage sanguin du CO chez la mère. En effet, une exposition maternelle brève mais intense peut aboutir aux mêmes valeurs d'HbCO qu'une exposition prolongée à faible concentration. L'élévation retardée de l'HbCO foetale et sa demi-vie supérieure à celle de l'HbCO maternelle majorent la durée de l'exposition foetale.

Données expérimentales

Cette latence initiale et la prolongation de l'intoxication dans le compartiment foetal ont été bien mises en évidence ex-périmentalement chez le mouton. Les conséquences en sont essentiellement des morts in utero et une diminution du poids de naissance des survivants, asso-ciée à des anomalies comportementales. Des anomalies squelettiques touchant les membres ont été retrouvées chez des souris et des lapins exposés: cela n'a pas été confirmé par la suite et le pouvoir tératogène du CO n'est actuellement plus discuté. L'exposition prolongée à faible dose (concentration non toxique pour la mère) provoque des retards du dévelop-pement moteur dans la descendance.

Données dans l'espèce humaine

* L'intoxication aiguë de la femme en-ceinte se traduit par une anoxie respon-sable de lésions nécrotiques non spéci-fi-ques de l'encéphale foetal, siégeant pré-férentiellement au niveau des noyaux gris centraux, des couches corticales profondes, mais aussi de la substance grise médullaire. Les conséquences foe-tales sont multiples: avortement préco-ce ou tardif, mort foetale in utero, ac-couchement prématuré, ramollissement cérébral, développement d'une encé-phalopathie anoxique non spécifique. Celle-ci se constitue progressivement après une période néonatale marquée par une cyanose, des troubles de la vigi-lance,

des signes respiratoires ou digestifs. Le tableau constitué associe à un retard mental et moteur constant, une hypertonie, des mouvements anormaux, des convulsions ou encore des signes déficitaires. L'imagerie cérébrale re-trouve des lésions ischémiques associées à une dilatation des ventricules latéraux. Ces lésions ne sont pas systématiquement proportionnelles à la durée ou à la gravité de l'intoxication maternelle mais sont conditionnées par la précocité du traitement mis en oeuvre et l'âge de la grossesse au moment de l'intoxication. Plus la grossesse est précoce, plus les lésions du SNC seront importantes avec tendance à l'avortement. Sur une grossesse plus avancée, les lésions ne seront pas obligatoirement abortives mais auront des conséquences fonctionnelles redoutables sur le système nerveux.

* Pour l'exposition chronique, les données proviennent pour l'essentiel du tabagisme. Les femmes enceintes fumeuses sont susceptibles d'avoir des taux d'HbCO compris entre 2 et 14 %, avec dans le sang du cordon à la naissance, des taux pour l'enfant compris entre 2 et 10 % (taux normal $\leq 0,7$ %). Ce type d'exposition a été associé avec une diminution dose-dépendante du poids de naissance (estimée à 200 g en moyenne) sans réduction de la durée de grossesse. Le mécanisme de ce retard de croissance intra-utérin passerait surtout par l'hypoxie foetale; un "vieillessement placentaire précoce" par diminution chronique du flux sanguin et rétention de cadmium (contenu dans la fumée de tabac) pourrait également y contribuer.

En pratique

* En ce qui concerne le traitement de l'intoxication aiguë, le consensus actuel est de ventiler les patientes en oxygène pur hyperbare quels que soit les circonstances, l'âge de la grossesse, le taux sanguin de CO et le délai de prise en charge. Il est en effet démontré que seul ce traitement est capable d'éviter les séquelles neurologiques.

* Dans le cas du tabagisme, s'il est difficile d'individualiser les effets délétères des multiples composants de la fumée de cigarette, il est cependant bien établi que l'arrêt de l'imprégnation tabagique durant la première moitié de la grossesse normalise le poids de naissance. Ces données peuvent être extrapolées à l'exposition chronique professionnelle: en effet, une exposition pendant 5 heures à la VME (50 ppm, valeur à ne pas dépasser dans un atelier pour les salariés qui y sont présents 8 heures par jour, 5 jours par semaine) induit un taux d'HbCO voisin de 8 %, ce qui correspond à un tabagisme compris entre 1 et 2 paquets par jour. Le Médecin du Travail s'attachera

à réduire au maximum l'exposition et, chaque fois que possible, à obtenir l'éviction de la femme enceinte.

TOXICOMANIE AU PROTOXYDE D'AZOTE

Le protoxyde d'azote ou oxyde nitreux (N_2O) a été découvert à la fin du 18^{ème} siècle. Ses propriétés analgésiques et anesthésiques furent utilisées en clinique humaine dès la deuxième moitié du 19^{ème} siècle. C'est actuellement un des anesthésiques les plus utilisés: il présente en effet l'avantage d'une grande maniabilité et permet de réduire les doses des drogues associées, en particulier les organofluorés type halothane qui sont beaucoup plus coûteux. Sa faible solubilité impose néanmoins l'emploi de concentrations importantes.

Le protoxyde d'azote possède des effets psychodysléptiques avec notamment une sensation d'euphorie expliquant sa dénomination de "gaz hilarant". Ces effets, bien connus des professionnels de santé, sont à l'origine d'un usage détourné surtout répandu outre-Atlantique, en particulier chez les dentistes et leurs assistants. Nous en avons récemment observé un cas chez un médecin hospitalier. Cette pratique, dont l'incidence dans le milieu médical et paramédical français est inconnue, provoque une pathologie neurologique pouvant être sévère. Certaines publications anglo-saxonnes rapportent également l'inhalation volontaire du N_2O contenu dans les cartouches gazeuses de certains distributeurs de crèmes glacées. En revanche, les effets à long terme de l'exposition professionnelle des anesthésistes, chirurgiens, et infirmières de bloc, liée à la contamination de l'atmosphère de travail par les gaz expirés par les opérés, paraissent moins préoccupants.

Cinétique

Le protoxyde d'azote est un gaz incolore, inodore et non inflammable, administré par voie respiratoire. Contrairement aux autres oxydes d'azote, il n'est pas irritant. L'absorption alvéolaire porte sur environ 90 % de la dose inhalée. Par rapport aux autres

anesthésiques gazeux, il présente une faible solubilité dans le sang et les tissus, en particulier ceux riches en graisses comme le cerveau. Cette faible diffusion tissulaire se traduit par une puissance et une durée d'action limitées. Le métabolisme du N_2O est quantitativement négligeable. L'élimination est rapide, par voie respiratoire pour l'essentiel; une faible fraction est éliminée par la sueur et dans les urines. Enfin, il existe un passage transplacentaire par simple diffusion.

Mécanismes d'action

* L'effet anesthésique du protoxyde d'azote est relativement peu puissant. Cependant, il existe une importante susceptibilité individuelle. L'effet analgésique correspond à une élévation du seuil douloureux associée à une modification de la perception. Un effet amnésiant est possible pour des concentrations supérieures à 30 %. Les effets psychodysléptiques comprennent une sensation d'euphorie, inconstante, des vertiges, des hallucinations visuelles, auditives et sensitives. Ils pourraient résulter d'une interaction avec les récepteurs aux opioïdes endogènes (?).

* L'oxyde nitreux possède un effet dépresseur myocardique compensé chez le sujet sain par un effet stimulant sympathique; en revanche, les porteurs d'une cardiopathie sont plus sensibles au N_2O . Les troubles digestifs (nausées, vomissements) et auditifs (hypoacousie, rupture ou hémotympan) survenant parfois au décours d'une anesthésie générale au N_2O résultent d'une élévation de pression/volume dans les cavités aériennes, liée à la diffusion plus rapide du N_2O dans ces cavités qu'à celle de l'azote hors de ces mêmes cavités.

* Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B_{12} de façon irréversible par oxydation de l'atome de cobalt. Cette inactivation se traduit entre autres par une diminution de l'activité de la méthionine-synthétase et du méthylmalonyl-Coenzyme A, à l'origine d'une réduction de synthèse de l'ADN. Les mécanismes intimes de l'action toxique du N_2O sont en réalité imparfaitement connus.

Clinique

L'exposition chronique au protoxyde d'azote se traduit par des manifestations hématologiques et neurologiques superposables à celles observées en cas de carence en vitamine B_{12} . Cette pathologie s'observe avant tout chez des toxicomanes du milieu médical et dentaire. Quelques cas résultant d'une exposition professionnelle ont été rapportés, en particulier chez des dentistes anglo-saxons utilisant le protoxyde comme analgésique, et inhalant le N_2O exhalé par le patient lors des soins en bouche.

* Moelle osseuse

Une anémie macrocytaire modérée et des polynucléaires hypersegmentés (noyaux à 5 ou 6 lobes), parfois une leucopénie, sont les effets hématologiques le plus souvent retrouvés. Ils s'accompagnent habituellement de taux sériques normaux en vitamine B_{12} et acide folique. Lorsqu'il est pratiqué, le myélogramme montre une mégalo-blastose. Des anomalies médullaires peuvent d'ailleurs être mises en évidence lors d'une anesthésie générale au N_2O dépassant 6 heures. Une aplasie médullaire réversible a même été rapportée chez des malades traités par un mélange 50% N_2O -50% O_2 pendant plusieurs jours pour un tétanos.

* Système nerveux

C'est l'organe-cible majeur du N_2O . Les manifestations neurologiques sont mixtes, périphériques et centrales:

- polyneuropathie à prédominance sensitive distale, associée à une myélopathie type sclérose combinée de la moelle, affectant préférentiellement les cordons postérieurs. Les premiers signes comprennent des douleurs et paresthésies en "gants et chaussettes", une hypoesthésie, une sensation de faiblesse musculaire diffuse, une maladresse dans les gestes courants. A ce stade, l'EMG montre une diminution des vitesses de conduction nerveuse.

- psycho-syndrome organique avec troubles cognitifs, diminution des capacités de concentration, troubles mnésiques portant sur les faits récents, perturbations du caractère... L'atteinte est objectivée par une diminution des performances aux tests psychométriques.

Ces manifestations sont réversibles si l'éviction est suffisamment précoce. A l'inverse, la poursuite de l'exposition se traduit par l'installation d'un tableau sévère comprenant une détérioration intellectuelle, des tremblements et surtout d'importants troubles de la marche (démarche ataxique) liés à une parapésie spastique et à la perte de la sensibilité profonde. Des troubles sphinctériens sont également possibles. L'examen clinique peut retrouver un signe de Lhermitte; l'EMG montre une dégénérescence axonale, les potentiels évoqués somesthésiques sont perturbés.

* Reproduction, Cancérogénèse

Les études animales de tératogénèse sont dans l'ensemble négatives; des résultats positifs n'ont été mis en évidence que pour de fortes doses, toxiques pour la mère. Dans l'espèce humaine, le N_2O semble responsable d'une baisse de la fertilité (retards de conception) et d'une augmentation de l'incidence des

avorte-ments spontanés. Le N₂O pourrait avoir également un effet néfaste sur la sper-matogenèse.

Un risque accru de cancer (sein, peau, système lymphoïde) a été évoqué chez les sujets travaillant en salle d'opération et exposés entre autres au protoxyde d'azote et aux anesthésiques halogénés. Les études disponibles sont en fait trop limitées pour conclure à un quelconque effet cancérigène chez l'Homme du N₂O.

==

Le protoxyde d'azote demeure un anes-thésique relativement sûr en pratique courante. Sa toxicité chronique s'obser-ve principalement dans un contexte de toxicomanie prolongée. La prévention chez les sujets professionnellement ex-posés repose sur les systèmes d'évacua-tion des gaz exhalés par l'opéré et les contrôles d'atmosphère.

QUESTION/REPONSE

Question: *Un homme de 30 ans, sans antécédent particulier, se plaint d'une altération de l'état général avec asthé-nie intense, anorexie, insomnies. Il au-rait également présenté plusieurs épiso-des de malaise avec vertiges précessifs. L'examen clinique est normal. Les exa-mens complémentaires réalisés en mi-lieu neurologique spécialisé (EEG, PL, scanner cérébral, potentiels évoqués visuels) sont sans anomalie. Seule une dyschromatopsie a été mise en évidence, ainsi qu'un ralentissement psychomo-teur et un déficit mnésique important pour l'âge lors des tests psychométri-ques. Sur le plan psychiatrique, il n'y a pas de syndrome dépressif vrai mais une composante névrotique réactionnelle à un désir du malade de changer d'emploi. Ce patient est employé depuis 12 ans dans une petite fabrique de pièces en matières plastiques: il projette au pisto-let de la mousse polyuréthane dans des moules et occupe par périodes le poste de "gel-coatage". Il n'utilise aucun moyen de protection individuelle et le travail ne s'est jamais accompagné de manifes-tations particulières. Son exposition professionnelle peut-elle expliquer le tableau ?*

Réponse: Après enquête, il s'avère que ce patient est exposé aux isocyanates (monomères des résines polyuréthanes), au styrène (solvant monomère des résines polyesters insaturées) et à divers solvants organiques dont du chlorure de méthylène. Le gel-coatage, consistant à appliquer par pulvérisation manuelle la résine polyester pour réaliser la couche de finition, est une opération exposant les travailleurs à de fortes concentra-tions de styrène. La toxicologie du

styrène est relativement complexe: c'est un hydrocarbure aromatique très volatil, irritant pour la peau, les muqueuses et les voies respiratoires; il possède, en plus marquée, la neurotoxicité centrale commune à tous les solvants organiques. Le nerf périphérique (neuropathies le plus souvent infracliniques) et peut-être le foie (cytolyse) sont également des organes-cibles.

Une dyschromatopsie acquise d'axe jau-ne-bleu a été signalée dans certaines études de populations exposées aux solvants. Surtout, les signes fonction-nels, le déficit mnésique et la compo-sante dépressive associée peuvent, en l'absence d'étiologie organique ou psy-chiatrique, tout à fait s'intégrer dans un syndrome psycho-organique des sol-vants. Cette encéphalopathie "fonction-nelle", liée à des expositions prolon-gées, en principe plus de 10 ans, se tra-duit essentiellement par des altérations cognitives et psychocomportementales. Les examens paracliniques sont toujours normaux, à l'exception des tests psycho-métriques qui objectivent une baisse des performances avec notamment un allongement des temps de réaction. Les troubles ne sont pas rythmés par le tra-vail; réversibles avec l'éviction, ils s'ag-gravent à la poursuite de l'exposition. Au niveau individuel, l'imputabilité de cette pathologie très peu spécifique res-te difficile.

En ce qui concerne ce patient dont le bilan neurologique et l'évaluation psy-chiatrique sont négatifs, un psycho-syndrome aux solvants organiques et en particulier au styrène paraît cependant tout à fait plausible, les conditions d'ex-position étant parfaitement compatibles. Un argument important permettant d'imputer les troubles à l'activité profes-sionnelle serait de la quantifier par un dosage en fin de journée de travail des métabolites urinaires du styrène (acides mandélique et phénylglyoxylique), ce-lui-ci servant de marqueur de l'exposi-tion globale aux solvants. Enfin, il est clair que l'hygiène du poste de travail doit être revue: pour cela, un contact avec le Médecin du Travail de l'établis-se-ment est nécessaire.

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

Contacts: Dr C. Pulce, Dr F. Testud.