

VIGI_{tox}

n° 2, mars 1993

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



EDITORIAL

L'intoxication saturnine d'hier et d'aujourd'hui

Les méfaits de l'exposition au plomb sont connus depuis fort longtemps. Ne dit-on pas que la décadence de l'empire romain a été précipitée sinon provoquée par l'eau potable contaminée par les canalisations en plomb. Ramazzini a décrit au 18ème siècle les premières intoxications professionnelles. Avec les progrès de l'hygiène industrielle (l'intoxication saturnine a été la première maladie professionnelle indemnisée), les manifestations aiguës, telle la colique de plomb, sont devenues exceptionnelles.

Finie l'intoxication saturnine ? Malheureusement non. Des études récentes ont montré une cause ignorée d'exposition dont les enfants sont les principales victimes.

A la fin du siècle dernier, l'emploi de la céruse s'est généralisé dans le bâtiment. Recouvrant les murs des habitations, elle constituait une sous-couche sur laquelle peintures ou papiers peints pouvaient être appliqués à l'abri de l'humidité. Bien que son interdiction totale remonte à 1948, beaucoup d'habitats vétustes, mais pas pour autant insalubres, ont gardé leur couche de céruse masquée par plusieurs épaisseurs de peinture ou papiers peints dont l'érosion progressive forme des poussières riches en plomb. Les jeunes enfants enclins à sucer n'importe quel objet et à marcher à quatre pattes sont les plus exposés (cf pica). Des études cliniques et épidémiologiques dans plusieurs villes de France et aux Etats-Unis ont montré l'ampleur de la contamination.

Les complications sont essentiellement neurologiques. Des cas d'encéphalopathie saturnine ont été décrits. Une corrélation entre niveau d'exposition et performances intellectuelles, à l'origine de retards scolaires, a été mise en évidence.

L'intoxication saturnine reste un problème majeur de santé publique. Un toxique dont on pouvait croire les méfaits à jamais éliminés fait à nouveau parler de lui. La recherche constante d'étiologies toxiques rendant compte de manifestations cliniques inexplicables et la détection d'expositions chimiques insidieuses sont les objectifs fixés à la Toxicovigilance. Leur importance trouve ici son illustration.

Professeur Jacques Descotes
Centre Anti-Poisons de Lyon

L'INTOXICATION PAR LA STRYCHNINE

La strychnine est le principal alcaloïde de la noix vomique, provenant d'un arbre indien, *Strychnos nux vomica*. C'est le principe actif de la Fève de Saint-Ignace et de l'Upas tieuté. Les peu-plades d'Asie et d'Afrique furent les pre-mières à se servir de ses propriétés toxiques (flèches empoisonnées). Autre-fois utilisée en médecine humaine (sa première application remonte en 1540 comme stimulant du système nerveux). et vétérinaire, elle est actuellement commercialisée comme rodenticide. Le développement par les rongeurs de ré-sistances aux anti-vitamines K habi-tuellement employés pour leur destruc-tion explique l'emploi encore non négli-geable de cette ancienne molécule, théo-riquement réservée aux seuls profes-sionnels.

La strychnine est un poison violent : l'ingestion de 30 à 50 mg sont mortels chez l'adulte en l'absence de traitement. L'intoxication aiguë, généralement sui-cidaire en milieu rural, est rare mais reste de pronostic sévère. En revanche, l'exposition professionnelle est sans ris-que (en dehors de dermites de contact) car il n'y a pas d'absorption percutanée ni respiratoire significative.

Une hyperexcitabilité musculaire d'origine médullaire

L'action de la strychnine s'exerce au niveau de la moelle épinière. Elle agit comme la toxine tétanique en inhibant de façon compétitive la recapture de la glycine, médiateur de la transmission nerveuse entre le motoneurone de la corne antérieure et l'interneurone in-hibiteur post-synaptique qui régule les réflexes médullaires (circuit de Ren-shaw). Il en résulte une hyperexcitabi-lité musculaire généralisée, conséquen-ce de la suppression de ce rétro-contrôle inhibiteur sur les influx moteurs. Un effet semblable peut également s'obser-ver au cours de l'intoxication massive par la minaprine (Cantor°), psychotro-pe désinhibiteur possédant à forte dose une activité antagoniste de la glycine et du GABA.

Une symptomatologie d'apparition rapide

Les premières manifestations survien-nent dans les 10 à 30 mn suivant l'inges-tion : malaise général, troubles digestifs, myalgies puis grandes crises hypertoni-ques déclenchées par la moindre stimu-lation sensorielle (bruit, lumière, frôle-ment cutané). Les contractures touchent les muscles du visage ("rire sardonique"), les membres (spasmes en flexion aux membres supérieurs,

en extension aux membres inférieurs) et les muscles paravertébraux (opisthotonos). L'action directe de la strychnine sur l'encéphale est limitée, comme en témoigne la con-servation habituelle de l'état de cons-cience, en dehors de complications ano-xiques). Le travail musculaire anaérobie est responsable d'une acidose lactique; il peut également être à l'origine d'une hyperthermie et d'une rhabdomyolyse. La tétanisation des muscles respiratoires provoque le décès par arrêt respiratoire.

Un pronostic encore sombre

La prise en charge, assurée par secours mobiles médicalisés (SAMU), vise avant tout au maintien d'une ventilation effi-cace: intubation, ventilation assistée et oxygénothérapie sont les mesures d'ex-trême urgence. Le traitement sympto-matique comprend ensuite la sédation des contractures (diazépam, curare non dépolarisant type Pavulon°) et une alca-linisation. L'évacuation digestive ne sera envisagée que secondairement, sur un malade intubé et stabilisé. La guéri-son, lorsqu'elle survient, est générale-ment rapide; des séquelles en liaison avec l'anoxie ou l'acidose sont possibles. Le pronostic, essentiellement condition-né par la rapidité de la prise en charge, reste globalement sombre avec une mortalité de l'ordre de 50 %. Il devient favorable si le patient survit aux 6 premières heures suivant l'ingestion.

L'EXPOSITION TOXIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE

Le taux de malformation spontanée est voisin de 2 à 4 % dans la population générale. Si les causes restent inconnues dans près de 60 % des cas, médicaments et toxiques chimiques pourraient être responsables de 4 à 5 % de ces malformations. Ils peuvent également provoquer des effets toxiques sur le fœtus et le nouveau-né, voire des effets à plus long terme.

Des données animales existent pour les médicaments (elles font obligatoirement partie du dossier d'AMM); d'autre part, des données résultant de l'expérience clinique s'accumulent régulièrement. En revanche, les informations disponibles pour les produits chimiques rencontrés en milieu de travail sont souvent pauvres et l'expérience dans l'espèce humaine extrêmement limitée.

L'UNITÉ MATERNO-FOETO-PLACENTAIRE

L'originalité de l'exposition toxique au cours de la grossesse provient du fait que celle-ci concerne une entité physiologique tricompartimentale et évolutive.

LA MÈRE

Les modifications cinétiques portent essentiellement sur:

- le *volume de distribution* augmente parallèlement à l'augmentation des volumes plasmatiques et interstitiels (50%) et du débit cardiaque (40%). La conséquence en est une rétention des xénobiotiques et une diminution des concentrations plasmatiques totales.

- l'*hypoprotidémie*, liée à l'hémodilution, augmente la fraction libre active, voire toxique, des substances médicamenteuses, (antiépileptiques, benzodiazépines) ou chimiques liées aux protéines.

- l'*excrétion rénale* augmente par le biais d'un accroissement des flux rénaux sans augmentation des capacités de réabsorption.

LE PLACENTA

Simple membrane augmentant de surface et s'amincissant avec le temps, il laisse passer par diffusion passive la plupart des xénobiotiques (de faible poids moléculaire) pour n'arrêter que les plus

grosses molécules (par exemple héparine et insuline). Doué de capacités métaboliques propres bien que limitées, il peut donner naissance à des métabolites oxydés actifs (cas du thalidomide).

LE FOETUS

Il est réduit au rôle de "spectateur" en raison de l'immaturité de ses systèmes enzymatiques de détoxification, ce qui l'expose au risque d'accumulation de métabolites toxiques, d'autant plus que l'exposition est prolongée et proche du terme.

LES EFFETS SUR LE FOETUS

Les conséquences pour le produit de conception d'une exposition maternelle sont diverses, variables selon la période de la grossesse :

- * *Effet abortif* aboutissant à une fausse-couche d'allure spontanée.

- * *Effet tératogène* (irréversible mais non transmissible), se traduisant par une ou plusieurs malformations de l'embryon.

- * *Effet foetotoxique* provoquant une pathologie fœtale (anomalie fonctionnelle ou lésionnelle, parfois irréversible) et/ou des effets à long terme : atteinte neuro-comportementale, effet oncogène...

Le risque dépend du terrain génétique et maternel, de la nature du toxique et de la dose, et de la chronologie de l'exposition.

1. EFFET ABORTIF

La phase péri-implantatoire de J0 à J14 est une période d'embryotoxicité maximale : les cellules des blastomères prolifèrent activement et sont encore indifférenciées; les échanges embryo-maternels sont réduits. Les effets toxiques obéissent à la loi du *"tout ou rien"* et si les blastomères sont lésés, ils sont soit éliminés, soit régénérés. Cette loi, applicable aux expositions médicamenteuses ponctuelles des 2 premières semaines de grossesse, est à tempérer selon la demi-vie biologique du toxique dans l'organisme (métaux lourds par exemple). D'autre part, elle n'explique pas à elle seule l'ensemble des fausses-couches observées (cas des solvants organiques par exemple).

2. EFFET TERATOGENE

La période d'organogénèse de J15 à J60 correspond à la mise en place des principaux tissus et organes, selon un calendrier très précis. C'est seulement pendant cette phase que l'exposition à un toxique pourra se traduire par des malformations structurales irréversibles de l'embryon. Le risque malformatif est fonction de l'affinité préférentielle du toxique pour un organe ou tissu particulier avec notion d'une période critique de sensibilité maximale propre à chaque organe. Nombreux avec les médicaments (cœur et lithium, squelette et coumariniques...), les exemples documentés dans l'espèce humaine sont plus rares avec les toxiques chimiques, ce qui ne signifie pas pour autant qu'ils n'existent pas... Parmi les substances suspectes figurent les éthers de glycol, le diméthylformamide, les organomercurels, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, des métaux lourds, comme le cadmium, le mercure...

3. EFFET FOETOTOXIQUE

La période foetale, de J60 jusqu'au terme, correspond à la maturation des tissus et organes. La différenciation du système nerveux central et des organes génitaux se poursuit cependant durant tout le 2^{ème} trimestre. Là encore, les exemples de foetopathie toxique sont nombreux avec les médicaments : aminosides et surdité, antithyroïdiens de synthèse et hypothyroïdie, captotil et insuffisance rénale... Le SNC représente la cible "privilegiée" des toxiques chimiques lors de l'exposition chronique et l'accent est mis actuellement sur la possibilité d'effets à long terme : anomalies du développement psychomoteur, troubles psychocomportementaux pendant l'enfance... Outre des médicaments (retard intellectuel et anti-épileptiques) et l'alcool, le plomb et les solvants organiques par exemple sont incriminés. Un effet oncogène n'est

réellement démontré que pour le diéthylstilbestrol (adénocarcinome vaginal) et la phénytoïne (pseudolymphome).

EVALUATION DU RISQUE EN PRATIQUE

* S'assurer des toxiques en cause, des conditions d'exposition (intensité, mesures de protection...) et de la chronologie de l'exposition.

* Dater précisément l'âge de la grossesse.

* Prendre un avis spécialisé :

- les Centres Régionaux de Pharmacovigilance représentent l'interlocuteur du médecin désirant s'informer sur le pouvoir tératogène et foetotoxique des médicaments.

- les Centres Anti-Poisons peuvent aider le praticien, clinicien ou médecin du travail, à évaluer le risque d'une exposition chimique chronique, en particulier professionnelle.

Le Service de Pharmacotoxicovigilance et Centre Anti-Poisons de Lyon est membre de l'*European Network of Teratogen Information Services (ENTIS)*, association regroupant plusieurs centres d'information sur les agents tératogènes.

QUESTION/REPONSE

Question: *Un taux d'atrazine de 0,15 à 0,2 µg/l dans l'eau de boisson fait-il courir un risque pour la santé ?*

Réponse: Le décret N°89-3 du 3 janvier 1989 modifié-Annexe I.1 fixe les concentrations maximales admissibles pour les pesticides à :

- 0,1 µg/l pour chaque substance individualisée (à l'exception de l'aldrine, du dieldrine et de l'hexachloro-benzène pour lesquels les valeurs sont plus basses).
- 0,5 µg/l pour le total des substances mesurées.

Ces valeurs répondent à un double objectif de protection de l'environnement et de prévention du risque toxique pour l'Homme. Elles sont définies en tenant compte d'un index de sécurité généralement très élevé. Un taux de 0,15-0,2 µg/l est donc compris entre 1 et 2 fois la normale.

L'atrazine, herbicide de la famille des triazines introduit en 1950, est largement utilisé en France et dans le Monde, notamment dans la culture du maïs. La toxicité aiguë humaine des triazines est faible; elle ne se manifeste que lors d'ingestion dans un but suicidaire de doses massives, sans commune mesure avec celles qui peuvent être apportées par la consommation de cette eau. La survenue d'une intoxication aiguë est donc exclue dans ces circonstances.

Le risque à long terme est plus délicat à définir, en raison notamment du manque de recul. Certaines études ont montré une augmentation de la fréquence de certains cancers, en particulier ovariens, dans les populations exposées aux herbicides triazines. Sur la recommandation d'experts internationaux en 1991, l'atrazine a été classée par le CIRC dans le groupe 2B, "Agent cancérogène possible pour l'Homme", son pouvoir cancérogène réel ne pouvant être précisé par manque de données suffisantes. Cette classification s'applique en fait à l'exposition professionnelle : production, conditionnement, utilisation agricole. La présence de résidus dans l'eau ou les aliments, si elle constitue une source possible d'exposition, représente cependant un apport très inférieur à celui du milieu de travail. L'atrazine aurait également un pouvoir tératogène dans certaines espèces animales; une foetotoxicité a été mise en évidence chez le Rat (défaut de maturation de l'axe hypothalamo-gonadique).

En fait, les effets rapportés jusqu'ici chez les sujets exposés se limitent à de rares dermites de contact eczématiformes, irritatives ou par sensibilisation, secondaires à leur manipulation répétée.

La Direction Générale de la Santé a établi en juin 1991 un document sur les problèmes posés par les pesticides

dans les eaux destinées à la consommation humaine. Une réflexion a été menée par des experts sur l'attitude à adopter en face d'un dépassement des concentrations admissibles dans l'eau (circulaire du Ministère de la Santé du 12 avril 1990 approuvée par la Mission Interministérielle de l'Eau). Dans le cas des triazines : "la distribution d'une eau contenant jusqu'à 2 µg/l d'atrazine ou 17 µg/l de simazine (valeurs établies par des groupes de travail de l'OMS) est permise sous réserve d'un suivi de la situation et d'une information du public".

Rappelons qu'une notification parue au Journal Officiel du 13 juillet 1990 a limité à 150 g/ha la dose d'emploi de l'atrazine.

Au total, si un tel taux d'atrazine dans l'eau de boisson ne semble pas faire courir de risque notable pour la santé, il n'en constitue pas moins un dépassement des valeurs réglementaires dont l'objectif est de préserver la santé de la population et l'environnement. Il est essentiel que soient averties les autorités sanitaires pour une prise en charge du problème.

INFORMATIONS DIVERSES

Textes officiels

Arrêté du 22 décembre 1992 portant organisation des sous-directions de la direction générale de la santé.

Loi n°93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social. Titre IV "Lutte contre les intoxications".

Arrêté du 23 mars 1993 fixant la liste des centres hospitaliers régionaux comportant un centre anti-poisons.

Décret n°93-696 du 26 mars 1993 relatif aux missions et moyens des centres anti-poisons (remplace le Décret n°92-330).

Vient de paraître

Toxicologie du plomb chez l'homme :

C. Cezard, J.M. Haguenoer. Lavoisier TEC & Doc, Paris, 1992.

Pathologie Toxique en milieu de Travail : F. Testud. Ed A. Lacassagne, Lyon, 1993.

Congrès, Réunions

31e Congrès de la Société de Toxicologie Clinique et des Centres Anti-poisons.

Thèmes abordés : Toxicité chez l'homme des métabolites réactifs, prospectives thérapeutiques, foie et toxiques.

Renseignements : Pr H. Lambert, CAP, Hôpital Central, 54035 Nancy.

Réponses au TOXQUIZ :

1. A B D (Les antidépresseurs tricycliques provoquent au contraire un syndrome atropinique).

2. A C D E (L'hyperthermie n'est pas un signe classique de l'intoxication par le paraquat).

3. B C E (L'hépatotoxicité du trichloréthylène n'est plus admise).

TOXQUIZ

1- L'atropine représente le traitement des intoxications aiguës par :

- A. Insecticides carbamates
- B. Médicaments antimyasthéniques

- C. Antidépresseurs tricycliques
- D. Clitocybes (champignons)
- E. Insecticides organochlorés

2- Parmi les substances suivantes, laquelle ou lesquelles peuvent provoquer une hyperthermie d'origine toxique ?

- A. Aspirine
- B. Paraquat
- C. Neuroleptiques
- D. Nitrophénols et dérivés
- E. Fumées de soudage

3- Parmi les substances suivantes, laquelle ou lesquelles sont réputées hépa-toxiques ?

- A. Trichloréthylène
- B. Tétrachlorure de carbone
- C. Diméthylformamide
- D. Acétate de plomb
- E. Acrylonitrile

Erratum : Nos lecteurs assidus auront sans doute remarqué l'erreur qui s'est malencontreusement glissée dans le précédent numéro. Dans l'article "L'exposition au manganèse", concernant le dosage sanguin ou urinaire en milieu professionnel : il fallait lire 80-100 µg/l (au lieu de 80-100 mg/l) et 8-12 µg/l (au lieu de 8-12 mg/l).

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 (C. Pulce, F. Testud).

De même, pour tout problème en rapport avec une exposition chimique pendant la grossesse, contactez le médecin en charge de la Tératovigilance (E. Bertolotti).