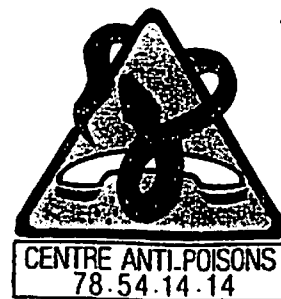


VIGI_{to}x



n° 1, novembre 1992

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



EDITORIAL

Le Ministère de la Santé retient, depuis deux ans, la Toxicovigilance dans ses priorités nationales. Ceci s'explique très facilement par la fréquence et la gravité des intoxications qui surviennent chaque année, cela est aussi rendu nécessaire par le nombre de plus en plus grand de produits chimiques arrivant sur le marché qu'ils soient à usage industriel ou grand public. Mais la Toxicovigilance n'a d'intérêt que si elle sert, en priorité, à des actions visant à réduire ou supprimer le risque. La réglementation en est une et c'est le rôle de la Commission de Toxicovigilance de faire des propositions aux différents ministères concernés. L'information en est une autre et elle me semble fondamentale. C'est pourquoi je salue avec le plus grand plaisir la naissance de VIGITOX qui, j'en suis persuadé, saura être le relai efficace en direction des industriels, des médecins et des administrations de la surveillance effectuée par le Réseau Rhône-Alpes de Toxicovigilance animé par le Centre Anti-Poisons de Lyon.

*Professeur Jean-François GIRARD
Directeur général de la Santé*

LE SYNDROME ÉBRIO-NARCOTIQUE DES SOLVANTS ORGANIQUES

Les solvants organiques sont des liquides permettant d'une part le dégraissage des pièces métalliques et des textiles (nettoyage à sec dans les pressings) et d'autre part la mise en solution de substances non hydrosolubles: matières plastiques et résines (peintures, laques, vernis, caoutchouc), encres, pesticides (insecticides, fongicides...).

Les produits

Ils dérivent pour la plupart de la pétrochimie et, d'un point de vue toxicologique, on en distingue 3 classes principales:

- les hydrocarbures non substitués ou solvants pétroliers: carburants, white-spirit, solvants Naphta...
- les hydrocarbures oxygénés: alcools et glycols, cétones, acétates, éthers...
- les hydrocarbures chlorés (ou "solvants chlorés": chlorure de méthylène, trichloréthylène...) et/ou fluorés ("fréons").

Ils sont volatils à température ambiante; l'absorption par l'organisme se fait principalement par inhalation de vapeurs et plus accessoirement par pénétration percutanée. Le produit diffuse ensuite dans tous les organes, avec une affinité particulière pour les tissus riches en graisses, système nerveux central notamment.

Clinique

Ce sont tous, quelque soit leur structure chimique, des dépresseurs du système nerveux central. A forte concentration, ils provoquent des manifestations psycho-neurologiques regroupées sous le vocable de syndrome ébrio-narcotique: céphalées, vertiges, sensa-

tions d'ivresse et/ou d'excitation, tendances lipothymiques, nausées... pouvant évoluer vers la somnolence, voire le coma. Ces troubles, témoin d'une intoxication aiguë, sont parfois difficiles à différencier de symptômes subjectifs d'intolérance aux odeurs chimiques, très fréquents, même à faible concentration. Les circonstances de survenue sont extrêmement diverses, allant de l'accident industriel majeur à l'exposition domestique banale (sujet repeignant sa cuisine l'hiver toutes fenêtres fermées !). Les troubles sont régressifs en quelques heures à l'arrêt de l'exposition: le simple retrait de l'atmosphère contaminée est suffisant dans les formes mineures. Le traitement des formes graves avec troubles de conscience et/ou coma repose sur des mesures de réanimation (intubation/ventilation assistée).

En milieu professionnel, l'inhalation chronique de vapeurs de solvants et/ou la répétition d'épisodes ébrio-narcotiques est susceptible de provoquer un psychosyndrome organique, encéphalopathie associant asthénie, troubles mnésiques, troubles du sommeil, baisse de la libido et troubles de l'humeur avec irritabilité, tendances dépressives...

Les neuropathies périphériques sont l'apanage de l'exposition prolongée à 2 molécules bien déterminées: le n-hexane et la méthyl-n-butylcétone.

Réponses du TOXQUIZ

1. C (L'acide oxalique est le principal métabolite responsable de la néphrotoxicité et de l'acidose métabolique des intoxications par l'éthylène glycol).
2. ABDE (L'amaurose bilatérale ne fait pas partie des signes classiques d'une intoxication salicylée).
3. ABCDE

L'EXPOSITION AU MANGANESE

L'exposition au manganèse (Mn) concerne surtout le milieu professionnel où elle peut être responsable de troubles neuropsychiques, proches de la maladie de Parkinson. Les conséquences sur la population générale, par le biais d'une pollution atmosphérique ou hydrique restent limitées. L'augmentation de l'utilisation d'essence sans plomb, à base d'un dérivé organique du Mn, le méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (MMT) pourrait cependant modifier ce schéma.

Le manganèse dans l'environnement

Le Mn est un élément abondant et ubiquitaire de l'écorce terrestre, essentiellement sous forme d'oxydes de Mn (bioxyde anhydre MnO_2 ou pyrolusite). On le trouve en effet dans le sol, les sédiments, la roche, l'eau et les produits biologiques et la production mondiale de minerais, issue pour une grande partie de la Russie, est de l'ordre de 30 millions de tonnes.

La pollution de l'environnement a une double origine:

- industrielle, essentiellement par les fabriques d'acier au manganèse (ferro et silico-manganèse)
- agricole par l'utilisation d'engrais et de fongicides à base de Mn comme l'éthylène-bis-dithiocarbamate ou Manèbe.

Ses conséquences sur la population générale sont cependant limitées. Le Mn est un oligoélément essentiel à l'organisme humain et animal pour la formation du tissu conjonctif et osseux, la croissance, le métabolisme des glucides et des lipides, les fonctions de reproduction et probablement les fonctions cérébrales. Il conditionne l'activité de certaines enzymes (superoxyde-dismutase, pyruvate-carboxylase).

Pour un adulte, les besoins quotidiens sont estimés à 2-3 mg et l'alimentation représente la principale source d'apport, variant de 2 à 9 mg, selon le régime alimentaire (les céréales, le thé les fruits de mer sont les plus riches en Mn).

L'eau ne représente qu'une faible part de cette apport.

Elle contient en moyenne 5 à 25 $\mu g/l$, variable selon la géologie du sol; de sorte qu'une consommation quotidienne habituelle (estimée à 2 litres) apporte 10 à 50 $\mu g/j$, soit moins de 2 à 3 % des besoins quotidiens pour un adulte. Une augmentation des teneurs en Mn, capable d'engendrer une intoxication manganique, est fort peu probable et ne peut représenter qu'une éventualité tout à fait exceptionnelle. On ne connaît en fait qu'un seul cas d'intoxication manganique d'origine hydrique: 400 piles sèches, à base de dioxyde de Mn, enterrées près d'un puits d'alimentation en eau d'une petite collectivité au Japon ont entraîné une pollution de l'eau avec des teneurs atteignant 14 mg/l et 16 sujets ont présenté des troubles neurologiques et psychiques compatibles avec une intoxication au Mn.

L'apport atmosphérique reste peu important.

Il va de moins de 2 $\mu g/24$ h dans les régions sans industries libérant du Mn à 10 $\mu g/24$ h dans (avec des pointes > 200 μg dans certaines usines d'acier au Mn (ferro ou silico manganèse). Il dépasse donc rarement 1 % de l'apport global même dans les zones fortement polluées.

Le manganèse en milieu professionnel

L'exposition est due essentiellement aux dérivés minéraux du Mn (dioxyde MnO_2), lors de l'activité minière (forage de la roche, broyage, concassage, ensachage du minerai), la production des alliages, la fabrication des piles sèches et certaines opérations de soudage qui emploient des électrodes à base de Mn.

L'exposition chronique est responsable de manifestations neuro-psychiques dont le tableau constitué est proche de celui de la maladie de Parkinson, et de troubles respiratoires non spécifiques (bronchopneumopathies chroniques obstructives, augmentation de la fréquence des infections respiratoires).

La détection précoce de l'atteinte neurologique centrale fait appel à l'examen clinique et aux tests psychométriques qui recherchent un tremblement fin des extrémités lors des mouvements volontaires, une altération de la coordination oeil-main, un trouble de la mémoire à court terme.

Le dosage sanguin ou urinaire du Mn n'est pas un bon reflet de la dose interne et du degré d'exposition. L'excrétion urinaire représente un très faible pourcentage de l'élimination et le taux sanguin reste relativement stable, quelle que soit l'exposition, grâce à des mécanismes d'homéostasie, probablement au niveau de l'absorption digestive et de l'excrétion. Sans valeur à l'échelon individuel, les dosages peuvent être intéressants à l'échelon collectif: les valeurs moyennes, surtout sanguines, au niveau d'un groupe exposé reflètent l'exposition globale et le risque de survenue d'un manganisme. Le taux sanguin normal est $< 7-10 \mu\text{g/l}$. Dans un groupe exposé, des intoxications avérées sont constatées lorsque le taux sanguin est $> 80-100 \text{ mg/l}$ bien que des perturbations neurologiques fines et subjectives puissent être fréquemment observées dès $8-12 \text{ mg/l}$.

le méthylcyclopentadiényl manganèse tricarbonyl: MMT

Jusqu'à présent, le MMT représente une source d'exposition négligeable car son utilisation comme agent antidétonant pour carburant (en association avec le plomb tétraéthyle) et agent antifumée du gas-oil est limitée. Le développement des essences sans plomb dans lesquelles le plomb tétraéthyle est remplacé par le MMT, pourrait augmenter l'exposition au manganèse, en milieu

professionnel, tout comme dans l'environnement:

- exposition professionnelle, au MMT lui-même mais surtout à ses produits de décomposition. Le MMT est en effet rapidement détruit dans l'atmosphère (demi-vie atmosphérique de quelques minutes) sous l'effet de réactions photo-chimiques pour donner essentiellement du Mn minéral: oxydes et carbonates.

- exposition environnementale aux produits de combustion du MMT, la quasi totalité du MMT étant transformée, dans les pots d'échappement pour libérer essentiellement du Mn_3O_4 .

• Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR (1992) : Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *British journal of Industrial medicine* 49: 25-34.

• Le manganèse (1981) Critères d'hygiène de l'environnement, N°17, OMS, Genève

APHORISMES DU DR FRANTZ

La toxicologie est à la toxicovigilance ce que :

- l'Airbus est au fardier de cugnot
- le Concorde est à l'care
- un bon prix Nobel à une morula.

La toxicovigilance est à la pharmacovigilance ce que l'homme de Néandertal est à l'Homo Sapiens.

*Une intoxication bizarre, c'est bon;
3, bonjour les suspensions !*

QUESTIONS/REPOSES

Question: *Un soudeur de 58 ans, a présenté des hématuries isolées qui ont fait découvrir un cancer du trigone vésical. Il n'a pas d'antécédents particuliers, en dehors d'un tabagisme à 40 paquets/année. Il incrimine les fumées inhalées au cours de son travail. Qu'en pensez vous ?*

Réponse: Les 2 principales étiologies toxiques du cancer de la vessie sont l'exposition aux amines aromatiques (industrie des colorants, matières plastiques et caoutchouc, synthèse de médicaments, teintures capillaires et produits phytosanitaires) et l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (manipulation des brais de houille, goudrons et bitumes, fonderies de fonte ou d'acier, fabrication de l'aluminium par électrolyse).

Ces substances ne sont pas retrouvées dans les fumées de soudage qui contiennent principalement des gaz irritants (vapeurs nitreuses, ozone...) et des fumées métalliques, à des concentrations variables selon le procédé impliqué. Il ne semble donc pas a priori qu'une étiologie professionnelle puisse être retenue chez votre patient. En revanche, la fumée de cigarette contient de nombreux hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzo[a]pyrène...) et le tabagisme important est un facteur de risque reconnu de cancer de la vessie.

oOo

Question: *Un patient de 36 ans a été victime d'une projection de bombe auto-défense sur la joue droite. Si tout s'est bien passé initialement avec un simple érythème rapidement régressif, il a constaté 3 jours plus tard une réapparition des signes cutanés avec un érythème et un important oedème s'aggravant progressivement pour atteindre le*

visage et le haut du thorax. Qu'en pensez-vous ?

Réponse: Il s'agit effectivement d'une manifestation cutanée retardée secondaire à la projection d'une bombe auto-défense. La plupart de ces aérosols sont actuellement composés de CS ou o-chlorobenzylidène-malononitrile, substance électrophile, très réactive à l'origine d'effets irritants et parfois sensibilisants.

Le plus souvent, les manifestations sont bénignes: sensation de cuisson cutanée, érythème modéré, larmolement, photophobie et régressent rapidement après un rinçage abondant à l'eau. Elles peuvent parfois être plus préoccupantes en particulier lors d'une projection prolongée avec un produit plus concentré et à bout portant: irritation cutanée sévère avec important oedème, ulcération cornéenne, bronchospasme voire oedème pulmonaire surtout chez les sujets sensibles (asthmatiques, bronchitiques).

A côté de ces manifestations immédiates, on décrit plus rarement des réactions retardées de 36 heures à 3 semaines qui sont aussi le fait d'une projection massive ou d'un rinçage insuffisant. Elles sont en rapport avec la rémanence prolongée de la substance au niveau de la peau. On observe une réapparition des lésions initiales, débordant la zone de contact, évoluant vers une dermite eczématiforme avec un imposant oedème extensif. La surinfection est possible et la guérison souvent lente. La prévention de ces complications repose sur un lavage à l'eau immédiat, abondant et prolongé (15 minutes montre en main). Le traitement fait appel aux corticoïdes locaux (de préférence en crème), associés si nécessaire à une antibiothérapie.

INFORMATIONS DIVERSES

Textes officiels

Décret n°92-330 du 30 mars 1992 relatif aux missions et moyens des Centres Anti-Poisons.

Arrêté du 17 mars 1992 portant nomination à la Commission de Toxicovigilance.

Vient de paraître

Les Urgences en Toxicologie : J.Descotes, F.Testud, P.Frantz. Editions Maloine, Paris, 561 p.

Les Antidotes : F.Baud, P.Barriot, B.Riou. Editions Masson, Paris, 277 p.

Congrès, Réunions

Tours (5-6 novembre 1992) :
30ème Congrès des Centres Anti-Poisons.

Thèmes abordés : Les Produits Phytosanitaires à l'exclusion des insecticides; Les Problèmes Médico-Légaux posés par l'activité en Toxicologie Clinique.

Renseignements : Mme le Pr E.Autret, Centre-Anti-Poisons, Hôp Bretonneau, 2 Bd Tonnelé, 37000 Tours (tél. 47.47.47.47)

TOXQUIZ

1- L'acide oxalique est une substance toxique produite au cours du métabolisme :

- A. de l'éthanol
- B. du méthanol
- C. de l'éthylène glycol

- D. de l'acétaldéhyde
- E. du propylène glycol.

2- Parmi les signes cliniques suivants lequel ou lesquels peut-on voir dans une intoxication aux salicylés ?

- A. Hyperthermie
- B. Bourdonnements d'oreille
- C. Amaurose bilatérale
- D. Sueurs
- E. Cyanose

3- Parmi les anomalies hématologiques suivantes, laquelle ou lesquelles peut-on observer en cas d'intoxication chronique par le benzène ?

- A. Anémie
- B. Thrombopénie
- C. Leucopénie
- D. Hyperleucocytose
- E. Polyglobulie

(Réponses page 2)

VIGITOX est publié trimestriellement par le Service de Pharmaco-Toxicovigilance et Centre Anti-Poisons, Hôpital E.Herriot, 69437 Lyon Cedex 3. Tél. 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.

Contacts : Dr B.Nicolas, Dr F.Testud