

# Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

N°3 - JANVIER 1998

## Société de Toxicologie Clinique

### Président :

Pr H. LAMBERT

### Vice Présidents :

Pr M.F EFTHYMIOU

Dr V. DANIEL

### Secrétaire général :

Dr P. HARRY

### Secrétaire associé :

Dr F. FLESCHE

### Trésorier :

Dr J.M DROY

### Trésorier associé :

Dr J.Y BREUREC

### Conseillers

Dr J. ARDITI

Pr P. MAHIEU

## InfoTOX

### Rédaction :

Dr Ph.SAVIUC

### Téléphone :

0476 765 946

### Télécopie :

0476 765 670

Courriel : (ou Email)

## Sommaire

### Editorial

### Observations

### succinctes

### Dossier: "L'ozone"

### Bibliographie

### Bloc Notes

## Bloc Notes

Zurich, 24-28.03.98  
Congrès EAPCCT

Rennes, 8-10.04.98  
Congrès SFUM

Paris, 5-10.07 98  
IUTOX

## Éditorial

### Vers une définition de la Toxicovigilance

La **Toxicovigilance** peut se définir comme la détection et l'étude des effets néfastes pour la santé, d'expositions chimiques non médicamenteuses : intoxications aiguës responsables de signes cliniques inattendus ou encore inconnus (produits nouveaux), intoxications plus ou moins prolongées (professionnelles, environnementales...). Toutefois, la nature extrêmement variée des produits toxiques et les conditions infinies de leur utilisation doit également conduire à surveiller les effets toxiques connus dont l'augmentation soudaine d'incidence peut traduire un problème de santé publique (détournement d'usage, par exemple) imposant des mesures de prévention.

Ainsi définie, la Toxicovigilance répond à plusieurs objectifs : identification des effets toxiques pour l'homme de produits nouveaux, étude des conséquences à long terme des expositions chimiques, surveillance des circonstances d'intoxication... Un problème de Toxicovigilance peut donc apparaître dans des contextes très variés.

Evident en cas d'exposition bien caractérisée, corrélée à la survenue d'une pathologie précise ne relevant

apparemment pas d'une autre cause, il correspond le plus souvent à une exposition mal identifiée ou peu quantifiable, sans pouvoir éliminer formellement une cause toxique. Néanmoins, l'accumulation de dossiers, même peu convaincants lorsqu'ils sont pris isolément, peut permettre d'alerter sur un problème potentiel de santé publique que des études mieux adaptées, notamment épidémiologiques, seront en mesure de confirmer ou d'éliminer.

Ceci permet de souligner la complémentarité, trop souvent oubliée, de la **Toxicovigilance** et de l'**Epidémiologie**.

Les caractéristiques propres aux expositions chimiques non médicamenteuses doivent aussi conduire à une **Méthodologie de Vigilance** adaptée, sans doute différente de la Pharmacovigilance.

Quoiqu'il en soit, évoquer une origine toxique autre que médicamenteuse devant une pathologie par ailleurs non expliquée ne peut qu'aider à améliorer l'efficacité de la Toxicovigilance dans son double rôle de Santé publique et d'Aide au diagnostic.

- Jacques DESCOTES -

# Observations succinctes

**ANTIDOTES** : l'enquête nationale 1995-1996 sur le prêt d'antidotes en urgence par 10 CAP en France révèle 37 dossiers en 1995 et 32 en 1996.

Médicaments concernés:

- **digidot** 40 cas
- **viperfav** 11 cas
- 4-MP 6 cas
- DMSA 4 cas
- silimarine 2 cas
- gluconate de calcium gel 2 cas
- EDTA 1 cas
- dantrium 1 cas
- Glucagon 1 cas

Le transport vers le demandeur était assuré essentiellement par **ambulance** (48 cas) coursier (9 cas) hélicoptère (4 cas) SAMU (3 cas), Police (2 cas), Avion (2 cas), transport privé (1 cas). Les demandeurs étaient les hôpitaux généraux essentiellement, et les services concernés étaient les services de réanimation, cardiologie, médecine d'urgence et pédiatrie.

**Discussion** : cette distribution d'antidotes rares est un moyen **économique** d'assurer les soins en tous lieux, en particulier pour des hôpitaux à recrutement modéré ou la gestion d'un stock d'antidotes serait inutilement coûteux.

**SCILLIROSIDE** : Un homme de 26 ans ingère 8 blocs de Fertiligène RAT et SOURIS soit 2,4 g de scilliroside.

Il est admis 3 H plus tard avec une bradycardie à 30/min réagissant bien à l'atropine. Les symptômes durent 5 jours. La digoxinémie est à 0,61 nmol/l et la digitoxinémie 16,2 nmol/l.

**TABAC** : 2 adolescents de 14 ans travaillent depuis 8 jours à la récolte du tabac. Ils sont hospitalisés tous deux dans un tableau d'obnubilation avec céphalées, vomissements, tachycardie à 120 cycles/min. L'évolution est spontanément favorable en quelques heures. Le diagnostic évoqué, à savoir celui d'une intoxication par la **nicotine**, a été confirmé par les dosages biologiques : taux sanguin de nicotine : 74 µg/l et 23 µg/l respectivement. Taux urinaire de nicotine pour un de ces deux patients : 744 µg/l.

**Discussion** : il s'agit d'une intoxication, principalement par voie cutanée, favorisée par une sudation importante et une vasodilatation occasionnées par la forte chaleur qui régnait ce jour-là.

**ENGRAIS** : un homme de 76 ans ingère accidentellement 2 gorgées d'engrais géranium non dilué, transvasé dans une bouteille à usage alimentaire. 1 heure plus tard, malaise avec vomissements et diarrhée. A l'admission, 1h30 après ingestion, l'ionogramme sanguin trouve **une kaliémie à 7,5 meq/l**. L'ECG montre un rythme sinusal régulier avec un sous décalage de ST en antéro-septo-apical. Après alcalinisation et administration de 40 mg de Lasilix, retour à la normale de la kaliémie en 6 h.

**Discussion** : les intoxications par engrais dilué sont fréquentes et généralement bénignes.

L'ingestion d'engrais concentré est une intoxication grave en raison de la présence d'oxyde de potassium (8,2 % dans le cas présent).

# *Le dossier :* **"OZONE"**

**FLESCH F. - JAEGER A.**

Centre Anti-Poisons de Strasbourg - Hôpitaux Universitaires - B.P 426  
67091 Strasbourg Cedex - Tel : 03 88 37 37 37 - Fax : 03 88 11 63 77

L'ozone (O<sub>3</sub>) est un constituant normal de l'air. C'est en 1783 que VAN-MARUM remarque que l'oxygène, soumis à l'action d'une étincelle électrique, acquiert des propriétés nouvelles.

En 1839 SCHÖNBEIN découvre l'ozone et c'est en 1865 que sa présence dans l'atmosphère est démontrée.

HARTLEY montre en 1871 que l'ozone est abondant dans la haute atmosphère et HAAGEN-SMITH démontre, en 1950, l'influence du rayonnement solaire sur un mélange d'oxyde d'azote et de composés organiques volatiles.

L'ozone est un oxydant remarquable et cette propriété lui a valu des applications variées dans les domaines : chimique, industriel et thérapeutique (purification de l'eau, assainissement des atmosphères confinées par des générateurs d'ozone vendus à des millions d'exemplaires, conservation des denrées alimentaires, blanchiment des fibres textiles).

En 1962 PATTY déjà signale que l'exposition prolongée à des concentrations aussi faibles que 0,05 ppm (100 µg/m<sup>3</sup>) est à déconseiller en raison de son action sur les voies respiratoires.

## **Caractéristiques physico-chimiques**

Il s'agit d'un gaz très instable à température ordinaire, de couleur bleutée et d'odeur âcre. Il est peu soluble dans l'eau.

Sa masse molaire est de 48 et sa densité de vapeur de 1,658.

## **Sources**

Il s'agit d'un gaz à deux visages : protecteur à haute altitude et polluant à basse altitude.

### *L'ozone naturel stratosphérique (entre 12 et 45 Km)*

C'est un constituant normal de l'atmosphère qui se forme à la suite de la réaction de molécules d'oxygène avec les atomes d'oxygène produits par l'action des UV sur les molécules d'oxygène.



Cette couche d'ozone qui filtre les rayons solaires dans l'ultra violet est actuellement menacée de destruction sous l'influence des CFC et d'autres dérivés chlorés et bromés. Ce phénomène serait à l'origine d'une augmentation de la prévalence des cancers cutanés.

*L'ozone : polluant troposphérique*  
Dans la troposphère (jusqu'à 10 Km d'altitude), l'ozone provient majoritairement de réactions chimiques d'une grande complexité entre les divers polluants primaires émis par l'homme, ou les sources naturelles. L'ensoleillement est propice à l'apparition de la pollution photochimique dont l'ozone seul est généralement mesuré en tant que traceur et indicateur de cette pollution.

### **Effet sur la santé : analyse bibliographique**

*Etudes expérimentales in vitro*  
Les altérations biologiques induites par l'ozone semblent principalement liées à ses propriétés oxydantes (peroxydation des lipides membranaires, altération de la perméabilité membranaire, oxydation de groupements fonctionnels, induction d'une réaction inflammatoire).

#### *Expérimentation animale*

##### Toxicité à court terme

L'ozone induit une réaction inflammatoire au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures. L'intensité et la localisation de cette réaction inflammatoire dépendent de la concentration en ozone et de la durée d'exposition. Une des caractéristiques de cette réaction consiste en une augmentation précoce et massive des polynucléaires neutrophiles. Par ailleurs, l'ozone induit des lésions histologiques avec modifications structurales de l'épithélium des voies aériennes et des espaces alvéolaires.

##### Toxicité à long terme

Il existe un effet dose dépendant ainsi que des sites d'action spécifiques le long de l'arbre trachéobronchique. En exposition chronique, ont été notés des phénomènes de fibrose pulmonaire modérée, l'apparition d'une tolérance liée à des modifications de l'activité sécrétoire et à une métaplasie cellulaire au niveau de l'épithélium bronchique, une diminution des mécanismes de défense immunologique avec moindre résistance aux infections respiratoires. Quant aux données de la littérature concernant le risque cancérogène ou cocancérogène potentiel de l'ozone, elles sont actuellement parcellaires et contradictoires.

##### *Etudes expérimentales humaines contrôlées*

Les effets de l'ozone sur la fonction respiratoire sont évalués expérimentalement par l'exposition de sujets à différentes concentrations d'ozone durant des périodes courtes avec alternance de périodes de repos et d'exercice.

##### Sujets normaux

Sur le plan subjectif sont rapportés les symptômes suivants : toux, oppression thoracique, douleur à l'inspiration profonde, parfois dyspnée. Les effets sur la fonction pulmonaire (chute du VEMS, chute de la CV, augmentation des résistances des voies aériennes), sont notés à partir de 210 µg/m<sup>3</sup>. Ils sont dépendants de la dose inhalée, majorés par l'exercice physique, atténués chez les sujets fumeurs et les sujets âgés, atténués avec état apparent d'adaptation lors d'expositions répétées.

Il est noté un phénomène de réaction inflammatoire des voies aériennes distales ainsi qu'une stimulation de récepteurs neurogènes entraînant une inhibition de la capacité inspiratoire.

#### Pour les patients présentant une BPCO

On ne note pas de différence significative par rapport aux sujets normaux jusqu'à une concentration voisine de 500 µg/m<sup>3</sup>.

#### Sujets asthmatiques

Les études ne concernent que des petits groupes non homogènes. A faible concentration (< 500 µg/m<sup>3</sup>), il n'est pas noté de modification significative de la fonction pulmonaire. Par contre, à forte concentration (> 820 µg/m<sup>3</sup>) les asthmatiques sont plus sensibles que les sujets normaux.

#### *Etudes épidémiologiques*

#### Etudes utilisant des données individuelles

Les enquêtes ont été principalement réalisées, en été, dans des camps de vacances et concernaient souvent les enfants. Les résultats de ces études plaident en faveur d'une relation entre l'exposition à l'ozone et une diminution de la fonction ventilatoire pour une exposition à partir de 200 µg/m<sup>3</sup>. Par ailleurs, dans les enquêtes de type " vie quotidienne " les résultats sont superposables à ceux des camps de vacances.

On note une sensibilité plus importante des enfants présentant une hypersécrétion bronchique ou soumis à un tabagisme passif.

#### Etudes de morbidité

Il a été noté, lors d'une élévation du niveau d'ozone, une augmentation des consultations et des admissions hospitalières pour pathologie respiratoire ainsi qu'une plus grande sensibilité de la population asthmatique.

#### Etudes de mortalité

De rares études montrent une corrélation positive entre les niveaux journaliers maxima horaires d'ozone et la mortalité totale journalière et ceci, quels que soient l'âge et la cause.

#### **Effets de l'ozone sur la végétation**

Les effets chroniques se traduisent par l'apparition de minuscules tâches nécrotiques sur la face supérieure des feuilles. Il existe une grande variabilité de sensibilité en fonction des espèces. Néanmoins, quelle que soit l'espèce considérée, les pollutions chroniques précipitent les phénomènes de vieillissement, réduisent la durée du cycle végétatif et l'activité de photosynthèse. Il existe en outre des effets de synergisme entre l'ozone et le SO<sub>2</sub>, confirmés par plusieurs investigations effectuées par diverses espèces végétales.

## Dosage de l'ozone

Il est réalisé à l'aide d'analyseurs par absorption UV fonctionnant de manière séquentielle. Il existe en France 35 réseaux de mesure pour la surveillance de la qualité de l'air et chaque organisme de surveillance gère plusieurs stations de mesures. Ces stations sont équipées d'un ou plusieurs analyseurs mesurant chacun en continu et de manière automatique, un polluant spécifique. Actuellement, on compte, en France, 148 analyseurs d'ozone.

## Aspects législatifs et réglementaires

L'augmentation de 0,5 à 1 % par an de la concentration d'ozone de fond, et le développement de plus en plus marqué des pointes de pollution autour des grandes agglomérations ont conduit la commission européenne à adopter le 21 septembre 1992 une directive concernant la pollution par l'ozone. Compte tenu de la complexité des réactions chimiques conduisant à la formation d'ozone d'une part, et de l'absence actuelle de maîtrise des pointes de pollution d'autre part, ce texte a défini 3 objectifs :

- ◆ la surveillance,
- ◆ l'échange d'information entre les experts des différents pays,
- ◆ l'information des populations sensibles en cas de dépassement des valeurs seuil

- ◆ seuil de protection pour la santé (110  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (sur 8 heures),
- ◆ seuil d'information de la population 180  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (valeur moyenne sur 1 heure)
- ◆ seuil d'alerte de la population : 360  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (valeur moyenne sur 1 heure)

En France le décret n° 96-335 du 18 avril 1996 transcrit la directive du 21 septembre 1992 et prévoit une information des populations organisée par le préfet lors des épisodes de pollution atmosphérique par l'ozone.

## Conclusion

Bien qu'il n'existe actuellement aucune preuve permettant d'affirmer que la pollution par l'ozone soit directement responsable d'une augmentation de la morbidité des affections respiratoires, il mérite d'être pris en compte dans l'évaluation des effets de la pollution atmosphérique sur la santé.

L'ozone constitue par ailleurs un indicateur précieux témoignant de la présence de nombreux autres polluants, dont la plupart ne sont pas mesurés. Il est actuellement impossible de faire la part respective des effets de ces différents polluants sur la santé, d'autant plus qu'il existe indéniablement des effets combinés additifs et synergiques.

Aussi, ne faut-il pas uniquement s'intéresser au sujet au moment des pics du mois d'août mais s'en préoccuper dans le cadre d'un problème de fond de santé publique.

# BIBLIOGRAPHIE

## **Encore une nouvelle espèce de champignon toxique**

Plusieurs équipes nord américaines viennent de rapporter des intoxications par une nouvelle espèce de champignon toxique : *Amanita smithania*. Cette amanite est généralement confondue avec un tricholome comestible (*Tricholoma magnivelare*). Elle est responsable de troubles digestifs qui débutent 11 heures après la prise et persistent plusieurs jours. Secondairement, elle produit une nécrose tubulaire responsable d'une insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant des séances répétées d'hémodialyse mais guérissant sans séquelle. Deux toxines ont été identifiées : la chlorocrotylglycine et l'acide aminohexadiénoïque. La dernière reproduit les effets néphrotoxiques du champignon in vitro et in vivo chez le cobaye.

*Tullod et Lindgren, Mycotaxon 1992, 45, 373-387 ; Warden et Benjamin, J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1996, 34, 602 ; Leathem et al, J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997, 35, 67-75*

## **Mercuré et environnement : impact des activités d'orpaillage**

L'augmentation des activités d'orpaillage dans la région amazonienne depuis 20 ans entraîne des rejets importants de mercure dans l'environnement. Des dosages du métal ont été effectués sur les cheveux de 500 sujets guyanais. Le niveau moyen d'imprégnation mesuré est de 2,5 µg/g chez les adultes, 1,7 µg/g chez les enfants ; c'est un niveau comparable à celui observé dans les pays dont l'alimentation

comporte une consommation régulière de poissons ; 4,1% des adultes et 3,5% des enfants dépassent la valeur limite de 10 µg/g, recommandée par l'OMS. La concentration de mercure dans les cheveux est linéairement corrélée au nombre de repas de poissons hebdomadaires.

*BEH 1997, 14, 59-61*

## **Indicateurs biologiques d'exposition au toluène : acide hippurique dans les urines, toluène dans le sang et orthocrésol dans les urines**

Le principal métabolite urinaire du toluène est l'acide hippurique. Cependant, en dehors des situations d'intoxications aiguës, ce n'est pas un marqueur assez spécifique pour être utile à la surveillance des individus exposés au toluène. La concentration sanguine de toluène lui est préférable, les valeurs limites proposées par les hygiénistes allemands et américains sont respectivement de 1000 µg/l en fin de poste de travail et de 90 µg/l avant le dernier poste de la semaine ; elles correspondent à une exposition à 50 ppm 8 h/j et 5 j/semaine. Une équipe allemande vient de montrer que la concentration urinaire d'orthocrésol mesurée sur des urines prélevées en fin de poste était également un indicateur sensible et spécifique : la valeur limite correspondant à la VME de 50 ppm de toluène est de 3 mg/l  
*Angerer et Krämer, Int. Arch. Occup. Environ. Health 1997, 69, 91-96*