

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

N°7 - JUILLET 1999

Société de Toxicologie Clinique

Président :

Dr V. DANEL

Vice Présidents :

Mme J. ARDITTI

Pr P. MAHIEU

Secrétaire général :

Dr F. FLESCHE

Secrétaire associé :

Dr J. MANEL

Trésorier :

Dr J.M DROY

Trésorier associé :

Dr R. GARNIER

Conseillers

Dr P. HARRY

Dr R. DUCLUZEAU

Infotox

Rédaction :

Dr Ph.SAVIUC

Dr J.M. DROY

Dr J.P. LEROY

Téléphone :

0476 765 946

Télécopie :

0476 765 670

Sommaire

Editorial

Informations diverses

Dossier:

Les amalgames dentaires

Bloc Notes

Les lundis après- midi de la STC

Congrès National de la STC. Angers

Congrès Bruxelles, An 2000

Editorial

En cette fin de siècle déjà si troublée, il n'est pas de semaine où de nouvelles sources d'inquiétude de grande ampleur se manifestent. Des aliments qui ont tout lieu d'être anodins deviennent soudain nos ennemis, remettent en cause notre santé et laissent entrevoir les failles de mesures sanitaires que l'on croyait imparables. Les énumérer en devient fastidieux : les fromages à la listeria, le poulet contaminé à la dioxine, le Coca-Cola suspecté de toxicité... quoi d'autre, demain ? Notre profession reste sur le qui-vive. Parmi les substances incriminées, il en est une qui progresse sans publicité puis réapparaît à la Une de nos médias : le mercure.

Le mercure, qui tire son nom du dieu latin des voyageurs et du commerce, est le seul métal liquide à température ambiante. Il possède comme une aura de mystère. C'est le vif-argent, littéralement le *quicksilver* anglais, qui se met en billes et file comme de l'eau, l'hydrargyre, d'où son symbole Hg, qui peut-être mène à la pierre philosophale. Les Romains connaissaient sa nocivité et s'en défiaient. Des mythes continuent à hanter les esprits, des vieilles croyances alchimiques qui lui sont toujours attachées (ce métal symbolisant l'élément masculin, le jeune homme) jusqu'à certains désespérés, qui à la fin du siècle dernier, choisissaient le suicide au sublimé de mercure de préférence à tout autre moyen, jugé banal et sans attrait. Funeste réputation, déjà...

Naturellement présent dans la croûte terrestre, le mercure se diffuse dans l'eau et l'atmosphère. Cependant, avec d'autres métaux lourds tel le plomb, la teneur en mercure de notre environnement ne cesse de croître et suscite aujourd'hui de graves préoccupations à l'échelle mondiale.

Nous savons que ce sont certaines activités industrielles qui, avec leurs rejets aveugles, en portent la responsabilité. Nous connaissons bien la toxicité du mercure et ses effets sur la santé, principalement chez ceux qui y sont constamment exposés dans leur contexte de travail. Et nous n'avons pas oublié la catastrophe de Minamata et ses victimes....

L'interdiction récente des thermomètres à mercure a renforcé la méfiance à son égard. Une moquette contaminée est bonne à être éliminée; il en est parfois de même pour l'aspirateur qui a servi à récupérer cet élément insaisissable ! Alors, faut-il voir dans ce métal un danger potentiel, quelle que soit la forme sous laquelle il se présente ?

Ce n'est pas un secret, beaucoup d'entre nous sont concernés par les amalgames dentaires, dits amalgames d'argent. Depuis leur apparition, au début du XIX^{ème} siècle, et jusqu'à aujourd'hui, ils ont soulevé de vives polémiques. On remet régulièrement en cause le biomatériau d'obturation le plus employé au monde. Bon nombre de troubles, liés à la libération du mercure qu'il contient, lui sont imputés. Partisans et détracteurs s'affrontent, arguments et contre-arguments s'annihilent, un discours pseudo-scientifique apparaît même, faisant fi de toute évaluation contrôlée des risques. Ces attaques sont-elles justifiées ? Ne relèvent-elles pas plutôt d'une psychose due à un manque d'information ? C'est justement ce à quoi nous tentons de répondre dans le dossier spécial de ce numéro.

Bonne lecture.
La rédaction

INFORMATIONS DIVERSES

Etude de l'efficacité et de la tolérance du fomépizole (4-méthylpyrazole)

Le Pr. Frédéric Baud (Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris) souhaiterait pouvoir collecter les cas d'intoxications par éthylène glycol ou méthanol traités par **fomépizole**. L'objectif est évidemment de pouvoir étudier à terme la série la plus grande possible. Un cahier d'observation mis au point par son équipe peut être envoyé à toutes celles et ceux qui souhaiteraient participer à ce projet.

Le **fomépizole** est typiquement un médicament « orphelin » pour lequel nous manquons de grandes séries cliniques exploitables. Cet antidote est un bon exemple de l'apport d'une meilleure connaissance de la physiopathologie au traitement d'une intoxication. Sa mise sur le marché est à l'ordre du jour et a déjà fait l'objet de quelques dossiers d'expertise.

La Société de Toxicologie Clinique apporte son soutien entier à cette initiative et ne peut qu'encourager toutes celles et tous ceux qui prennent en charge ces patients à participer à cette étude. L'avenir de la toxicologie clinique française dépend sûrement en partie de notre capacité à mettre nos données en commun. Les cas cliniques isolés ainsi que les petites études éparses auront toujours moins d'impact qu'une seule étude multicentrique bien conduite.

Le responsable de cette étude dans l'équipe de F. Baud est le Dr. Bruno Mégarbane qui peut être joint aux numéros suivants :
01 49 95 64 91 ou **06 60 22 18 04**.

L'intoxication une maladie rare ? : Orphanet

Aucune intoxication ne figurant dans l'annuaire des maladies rares publié par l'INSERM et la Direction Générale de la Santé, le Pr. F. Baud a pris contact avec les responsables de ce projet à l'INSERM.

Certaines intoxications aiguës, souvent méconnues, répondent à la définition de maladie rare. Il s'agit en effet de pathologies souvent graves et invalidantes voire mortelles qui affectent moins d'une personne sur 2000 dans la population (intoxications par la colchicine, le paraquat, le méthanol ou l'éthylène glycol par exemple). Ces intoxications posent différents problèmes dont l'étude est rendue plus difficile du fait de leur rareté : compréhension des mécanismes de toxicité, détermination de facteurs pronostiques ou de gravité, proposition de thérapeutiques spécifiques, etc..... Madame Ségolène Aymé, directeur de recherche INSERM et responsable du projet Orphanet, a répondu très favorablement à cet appel, confirmant l'analyse de F. Baud. Ainsi celui-ci fera très probablement partie, sur proposition de Mme Aymé, du Comité Scientifique d'Orphanet. C'est une bonne nouvelle pour la toxicologie clinique.

Journée de la Société de Toxicologie Clinique- Marseille, 22 avril 1999

La STC a été chaleureusement accueillie à Marseille dans le cadre du congrès de la Société Francophone d'Urgences Médicales (14èmes Journées de la SFUM)...

L'organisateur du congrès était Philippe Jean, toxicologue clinicien convaincu, bien connu de la majorité d'entre nous. Cette manifestation est devenue très importante au fil des ans (près de 2000 inscrits) au même titre que les congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) ou de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR). Trois séances étaient organisées par la STC : l'une sur l'ingestion de substances corrosives et les deux autres de communications libres. La première a rassemblé environ 200 auditeurs. Le Pr. H. Lambert (Nancy) a tout d'abord présenté une revue générale : épidémiologie, produits en cause, symptomatologie, prise en charge diagnostique et thérapeutique. Le Dr. J. Di Costanzo (Marseille), dont on connaît bien la classification endoscopique des lésions œsophagiennes et gastriques, a évoqué les aspects actuels de ces « intoxications » et présenté les récentes hypothèses pathogéniques et thérapeutiques....

Enfin, le Pr. E. Sarfati (Paris) a illustré les options modernes et actuelles du traitement chirurgical. L'assistance a pu poser de nombreuses questions. La compétence toute particulière des orateurs a permis des échanges très fructueux. Les séances de communications libres ont, elles aussi, rencontré un vif succès montrant d'une manière générale le grand intérêt des urgentistes pour la toxicologie médicale aiguë. En raison des délais tardifs, les textes de communication n'ont pu figurer dans la revue du congrès de la SFUM. Cependant le bureau de la STC veillera à diffuser l'ensemble de ces textes à tous les membres de la société.

Le bureau de la STC remercie encore le comité d'organisation de la SFUM pour son accueil chaleureux et la qualité scientifique de ces journées.

Nous réfléchissons déjà à la prochaine rencontre, « **Urgence 2000** » qui se tiendra à Lille du 3 au 5 mai 2000. Il s'agira d'une très grande manifestation de médecine d'urgence réunissant entre autres le congrès de la SFUM et le congrès national des SAMU de France. H. Lambert et V. Danel ont commencé à établir les premiers contacts afin que la STC soit présente. Il nous paraît fondamental de développer et d'approfondir les relations et les échanges avec ces sociétés.

Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique - Marseille, 2 et 3 juin 1999.

200 participants dont plusieurs membres de la STC se sont rencontrés à ce 7^{ème} congrès de la SFTA pendant deux journées où les échanges ont été denses et les sujets abordés particulièrement nombreux.

On retiendra entre autres une conférence sur l'innovation pharmaceutique et ses impacts prévisibles ou inattendus en toxicologie (nouvelles molécules, nouvelles formes galéniques) ; une table ronde sur la toxicité des inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine, qui regroupait des cliniciens, des pharmacologues, des médecins légistes et des analystes.

Ceux-ci ont pu témoigner de leur expérience et confronter leurs points de vue, permettant ainsi des échanges nourris avec l'ensemble de l'assistance.

Il y eut aussi de nombreuses communications sur le problème du dopage, sujet jusqu'à lors

réservé au laboratoire national du dopage, seul accrédité CIO. La SFTA s'engage résolument dans un domaine très actuel et sensible, ses membres étant de plus en plus souvent confrontés au dopage dans un cadre judiciaire (cyclisme, football, judo...). Le sujet a été abordé sous ses aspects cliniques, analytiques et médico-légaux.

Un travail collectif sur les psychotropes et la sécurité routière a été présenté. Les résultats sont inquiétants et l'on peut penser que ce sujet sera de plus en plus évoqué au cours des années à venir. D'autres communications ont été présentées sur des sujets très divers, en particulier la démarche de qualité et l'accréditation en toxicologie analytique ; une évaluation des méthodes d'identification et de dosage du méprobamate dans le sang ; de nouvelles méthodes de dosage du sildénafil (Viagra) dans les liquides biologiques ; de nouvelles méthodes de dosage sanguin rapide et fiable des cyanures ; l'intérêt du dosage du GHB en toxicologie médico-légale ; la détermination analytique des principales molécules toxiques dans les intoxications par les végétaux supérieurs. Il est impossible de tout citer mais les travaux effectués par nos collègues analystes montrent que, pour nous cliniciens, la collaboration avec leurs équipes ne peut être qu'extrêmement bénéfique. Comme avec les urgentistes il est indispensable de poursuivre et d'approfondir les échanges. Nous adressons nos plus vifs remerciements à la SFTA, à son président Pascal KINTZ et à Jocelyne Arditti qui a assuré la réussite de ce congrès.

Les Lundis de la STC

Le 10 mai 1999 s'est tenue à Paris à l'Hôpital Fernand Widal une réunion scientifique organisée par le Pr. P. Mahieu (Bruxelles) sur la toxicité du méthanol. Le résumé de cette journée fera l'objet d'un dossier dans un prochain numéro d'Infotox.

La journée prévue du 14 juin 1999 à Lyon sur les « Actualités en Toxicologie » a dû être annulée à cause de l'impossibilité de réunir un nombre suffisant de participants en raison de la présence de nombreux congrès et réunions à la même époque.

Bloc notes

Les Lundis après midi de la STC.

Hôpital Fernand Widal - Paris.

Lundi 13 septembre 1999 14 H - 17 H.

Thème : pollution et santé.

Organisation : F. Flesch (Strasbourg)

Tél : 03 88 37 37 37 - Fax : 03 88 11 63 77

Congrès National de la STC.

Angers, les 9 et 10 Décembre 1999 en partenariat avec la SFTA et la Société Française de Toxicologie.

Thème principal : Produits phytosanitaires et santé.

Contact : P. Harry - Centre Anti-Poisons
CHU d'Angers.

Tél : 02 41 48 21 21 - Fax : 02 41 35 55 07

e-mail : centre-antipoison@chu-angers.fr

Au cours de ce congrès, Assemblée générale de la STC, renouvellement partiel du bureau et remise du prix annuel de la meilleure publication d'un auteur francophone pour 1998.

Congrès de la STC, Bruxelles, Automne

2000. Organisation : P. Mahieu.

Programme à préciser.

Dossier : LES AMALGAMES DENTAIRES

Synthèse réalisée par F. FLESCHE, et réécrite par la rédaction à partir des interventions de F. PILLIERE (INRS), C. GRASMICK (DGS), R. GARNIER (CAP Paris) ; elle se base également sur un travail préliminaire du Professeur C. BISMUTH intitulé "Existe-t-il une toxicité métallique des amalgames dentaires ?"

Données générales sur le Mercure métal et inorganique

Avant d'aborder ce sujet, il n'est pas inutile de procéder à un bref rappel des caractéristiques de cet élément.

Le mercure existe sous différentes formes : il est soit métal et inorganique, soit organique. Voici, en détails, les formes sous lesquelles on peut le rencontrer :

- ♦ Hg^0 : il s'agit de mercure métal. Liposoluble sous cette forme, ses cibles dans l'organisme sont le système nerveux (+) et les reins ;
- ♦ Hg^+ , Hg^{2+} : il s'agit de mercure inorganique hydrosoluble. Les reins, le système nerveux et la peau constituent alors ses principales cibles.
- ♦ le mercure organique. Sous la forme méthyl, il est hydro \pm liposoluble ; sous la forme diméthyl, liposoluble. Ses cibles sont le système nerveux, l'embryon et le fœtus, les reins.

Employé à divers usages dans de nombreux domaines, et notamment dans le secteur industriel, il intervient dans certains processus de fabrication et il est présent dans notre environnement.

Les principaux secteurs concernés sont :

- ♦ l'industrie chimique des chloro-alcalins (cathodes d'électrolyse dans la production de soude et de chlore),
- ♦ la fabrication de produits manufacturés : piles, tubes fluorescents, instruments de mesure et de précision,
- ♦ les mines, l'extraction de mercure,
- ♦ les laboratoires, l'enseignement,
- ♦ les activités dentaires, où on le retrouve dans les amalgames.

Toxicocinétique du mercure métal et inorganique

Son étude nous a permis de connaître :

- ♦ son mode d'absorption, pulmonaire à 80%, digestif, dans une bien moindre mesure (< 0,01 %), et cutané.
- ♦ son passage sanguin, qui s'effectue rapidement (30 mn)
- ♦ son élimination, qui s'effectue par voie urinaire et fécale (1/2 vie urinaire : 40 - 60 j)

Indicateurs biologiques

Chez les sujets exposés de par leur environnement professionnel, la présence de mercure dans l'urine ou le sang est un précieux révélateur qui traduit l'intensité de l'exposition subie et permet de la situer dans le temps.

• Mercure inorganique urinaire

Il est le témoin d'une exposition ancienne (> 3 mois). Des études prouvent qu'il est bien corrélé à l'intensité de l'exposition et aux effets de celle-ci sur la santé. La valeur de référence pour un sujet non exposé est < 3µg/g de créatinine. La valeur-guide pour un sujet exposé s'élève à 35 µg/g de créatinine avant le début du poste.

• Mercure inorganique sanguin

Il est le témoin de l'exposition subie au cours de la semaine. Il est lui aussi nettement corrélé à l'intensité de l'exposition. La valeur de référence pour un sujet non exposé est < 5µg/l. La valeur-guide pour un sujet exposé est de 15 µg/l en fin de poste et en fin de semaine.

Toxicité du mercure métal et inorganique

Nous connaissons bien les effets du mercure sur l'organisme. Les principaux effets observés ont été répertoriés :

• Effets sur le système nerveux

Au début : on note insomnie, irritabilité, troubles mnésiques et difficultés de concentration.

Ensuite : surviennent tremblement intentionnel, encéphalopathie avec ataxie cérébelleuse et détérioration intellectuelle.

Signalons qu'une neuropathie sensitivo-motrice peut être associée.

• Atteintes rénales

Ont été signalées : une néphropathie tubulaire dose-dépendante, une glomérulopathie extra-membraneuse, immunotoxique, non dose-dépendante et sans valeur-seuil.

• Effets sur la reproduction

Controversés, ils sont à prendre avec réserve (avortements spontanés, baisse de la fertilité, malformations) .

• Effets dysimmunitaires

Il s'agit de l'allergie de contact, qui affecte la peau, et de la glomérulopathie déjà mentionnée dans les affections rénales.

Relation dose <=> effet : analyse bibliographique

Les effets neurologiques subcliniques sont décrits dans la littérature à partir de :

30 µg/m³ ou HgU > 35µg/g.c.

Les effets neurologiques centraux, tels que tremblements, sont décrits au-delà de :

50 µg/m³ ou HgU >50 µg/g.c.

Les atteintes tubulaires rénales sont signalées au-delà de :

50 µg/m³ ou HgU >50 µg/g.c.

Les différents industries ou secteurs professionnels utilisateurs de mercure exposent à des contacts d'intensité variable, dont les effets varient eux aussi :

- ♦ *dans l'industrie des chloro-alcalins*, les effets décrits sont minimes malgré une imprégnation importante ;
- ♦ *dans l'industrie des instruments de précision*, les effets semblent plus marqués en dépit d'une imprégnation faible ;
- ♦ *dans les mines*, les niveaux d'exposition atmosphérique moyens sont de 200 à 300 µg/m³. Des atteintes neurologiques ont été signalées à partir d'une valeur de HgU \geq 200 µg/g.c. ;
- ♦ *dans les cabinets dentaires* : des effets ont rarement été rapportés et sont toujours minimes.

Les amalgames dentaires

Historique

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la première polémique concernant les amalgames dentaires n'est pas récente. Elle éclata aux U.S.A. en 1834. Une deuxième eut lieu en Allemagne en 1926. En 1930, un comité d'experts mettait enfin les amalgames hors de cause en concluant à leur utilité et leur innocuité.

Si la trêve fut de longue durée, elle n'en fut pas moins provisoire. En effet, l'actuelle polémique sur les amalgames a été relancée en 1984 par un dentiste américain, le docteur H.A. Huggins.

Exposition au mercure à partir des amalgames

Quelques indications sur la composition des amalgames nous permettent de mieux comprendre les inquiétudes que leur emploi peut susciter.

Ils renferment les éléments suivants : Ag, Cu, Zn, Sn, Hg. 10 % des vapeurs libérées par ces amalgames sont absorbées par voie respiratoire. 7,5 % du Hg° libéré est quant à lui absorbé par voie digestive.

Enfin, l'apport quotidien chez les porteurs d'amalgame est en moyenne de 3,5 µg/j (0,5 à 10,7 µj).

Distribution, métabolisme, élimination

Des réactions chimiques vont se produire au contact de la salive. Nous constatons que Hg° se transforme en Hg++ sous l'action des catalases. Hg ++ a une distribution rénale à 50 - 90 % ; son élimination est principalement urinaire.

Indicateurs d'exposition

Le *Hg urinaire* est un indicateur de l'exposition au mercure inorganique ; il semble bien corrélé au nombre d'amalgames présents en bouche.

Le *Hg sanguin*, sur sang total, est un mauvais indicateur de l'exposition au Hg inorganique ; en revanche il constitue un bon indicateur de l'exposition au Hg organique.

Le *Hg plasmatique* est un bon indicateur de l'exposition au Hg inorganique ; on relève bien une corrélation avec le nombre de surfaces traitées par amalgames.

Quant à la *concentration salivaire de mercure*, elle est également liée au nombre de surfaces traitées par amalgames ; elle est augmentée par la consommation de chewing-gum, cependant son interprétation n'a pas été validée.

Toxicité des amalgames dentaires

On reproche aux amalgames leur toxicité, qui serait inhérente à la présence de mercure dans leur composition. Voyons ce qu'il en est des possibles effets constatés à différents niveaux.

⇒ *des effets locaux ont été décrits :*

- ♦ *in vitro* : un effet cytotoxique
- ♦ *in vivo* : une réaction inflammatoire transitoire de la pulpe dentaire ;
- ♦ des tatouages gingivaux noirs ;
- ♦ des lésions lichenoïdes, qui pourraient correspondre à une allergie de type IV au mercure.

galvanisme oral

Sous ce nom se manifeste un ensemble de symptômes plus ou moins désagréables : sensation de brûlure, douleurs dentaires, goût métallique, sensation de bouche sèche.

Le galvanisme oral a été imputé soit à la dissolution électrochimique des amalgames, soit à des micro-courants. Cependant aucune de ces deux hypothèses n'a été confirmée à ce jour.

neurotoxicité

De nombreux troubles neuro-psychiatriques, tels qu'asthénie, céphalées, vertiges, troubles mnésiques, anxiété etc..., ont été attribués aux amalgames.

Cependant, des études contrôlées n'ont pas permis d'établir une corrélation entre l'exposition aux amalgames et ces troubles.

néphrotoxicité

Là encore, aucun effet toxique tubulaire ou glomérulaire n'a été démontré.

Soulignons enfin qu'il n'existe actuellement aucun argument expérimental, clinique ou épidémiologique pour affirmer une éventuelle relation de causalité entre les amalgames et la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson etc...

Synthèse de l'évaluation du risque

Il apparaît qu'un effet local transitoire, à type de réaction inflammatoire, est possible. La neurotoxicité tant redoutée semble cependant peu probable ; de même, la néphrotoxicité n'a pas été démontrée.

La DJA, ou Dose Journalière Admise, pour un individu de 60 kg est de 15 µg de Hg inorganique. 4,5 µg/j sont apportés par l'eau, l'air et les aliments.

L'apport provenant des amalgames représente quant à lui une moyenne de 2 à 3 µg/j.

Enfin, la suspicion d'intoxication mercurielle chez des porteurs d'amalgames n'a pas été vérifiée, ni cliniquement, ni biologiquement, ni analytiquement.

Réglementation et Prévention

Rappelons pour mémoire quelles sont les **valeurs limites d'exposition** en France :

VME (Valeur Maximale d'Exposition) :

mercure (vapeur) : 0,05 mg/m³

mercure (composés minéraux) : 0,1 mg/m³.

Réparation

Reconnue en tant que maladie professionnelle, l'intoxication au mercure donne droit à réparation par les organismes de Sécurité Sociale. Ainsi, elle est inscrite au TRG (Tableau

du Régime Général) n° 2.

Le DPC (Délai de Prise en Charge) est de 10 jours à 1 an.

Prévention (avis du CSHPF relatif à l'amalgame dentaire du 19-5-98)

Dans l'intérêt des professionnels amenés à manipuler les amalgames, l'utilisation de ces derniers a fait l'objet de mesures préventives : Pour les activités dentaires, les recommandations sont les suivantes :

⇒ informer les professionnels de la toxicité du mercure et les inciter à :

- ♦ respecter les règles d'hygiène prescrites ;
- ♦ travailler dans locaux ventilés ;
- ♦ proscrire les revêtements dont la décontamination est difficile (tissus muraux, moquettes...) ;
- ♦ condenser l'amalgame par les moyens classiques et ne pas utiliser de condenseur à ultrasons ;

Par ailleurs, l'arrêté du 30-03-98 prescrit la récupération des déchets d'amalgames comme obligatoire dès l'an 2001.

Ces directives récentes soulignent deux nécessités :

- ♦ l'utilisation d'un séparateur d'amalgame assurant une rétention supérieure à 95 % ;
- ♦ la souscription d'un contrat d'abonnement pour la collecte et le traitement des déchets d'amalgames.

Note de la rédaction : nous vous signalons la parution simultanée d'un excellent article sur les amalgames dentaires dans la revue « Prescrire » de Juin 1999, n° 196 : pp. 443- 446.