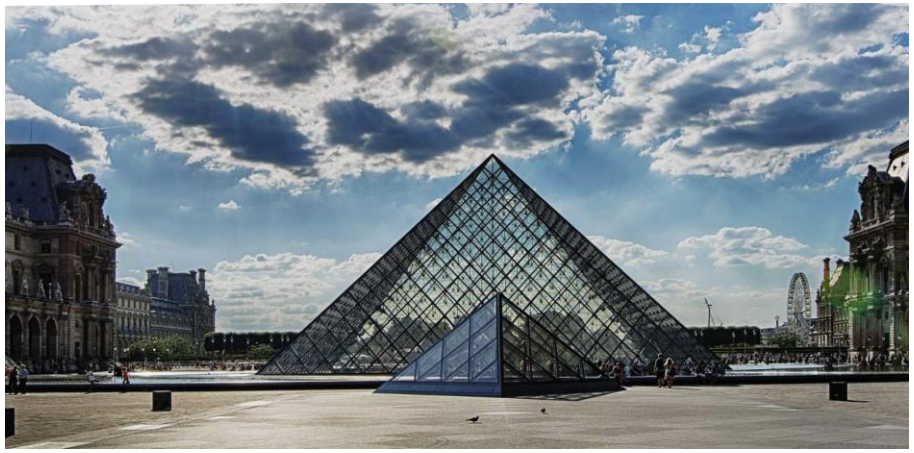
Un éclairage de la toxicologie clinique est-il utile pour l'évaluation du risque ?

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE TOXICOLOGIE

Paris - 4 Novembre 2019

Dr Magali LABADIE – magali.labadie@chu-bordeaux.fr



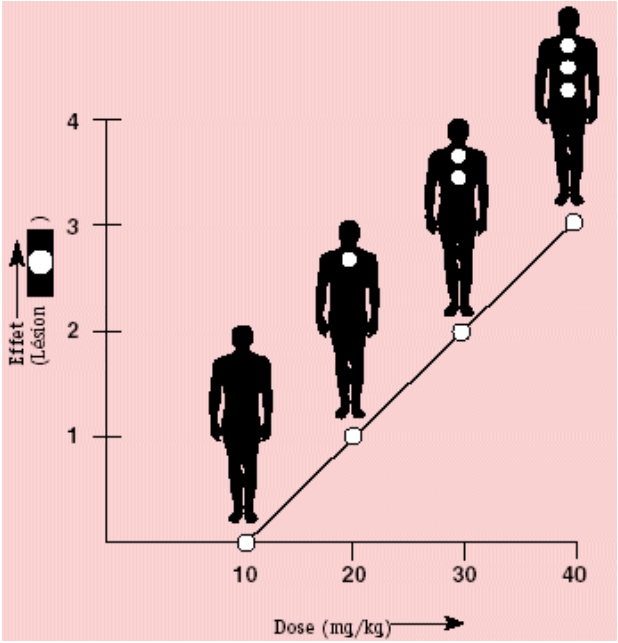
Aucun conflit d’intérêt

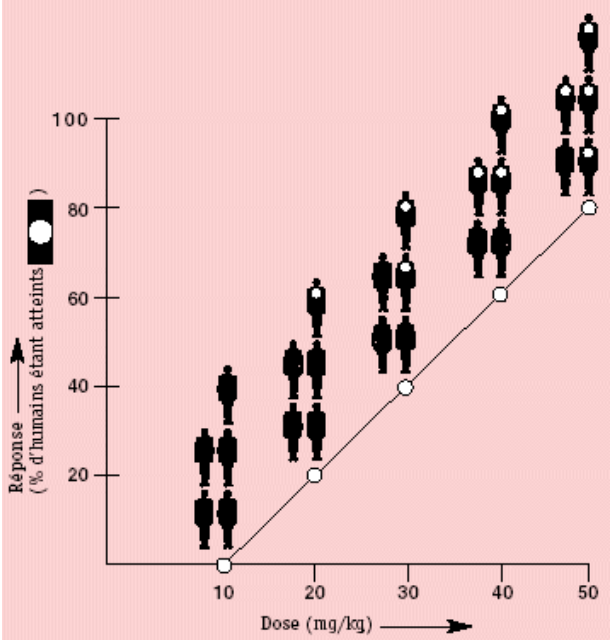
Evaluation de risque ?

- 1983, NRC : *[…] l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses »*
- Concerne :
  - La population générale (risques environnementaux)
  - Les travailleurs (risques professionnels)
- Implique l'identification des dangers :
  - Effets négatifs sur la santé humaine

Les dangers ?

- Relation dose-effet (seuil ?)
- Relation dose-réponse
- Incidence
- Gravité (PSS ?)
- Exposition :
  - Voie(s)
  - Circonstances
  - Durée

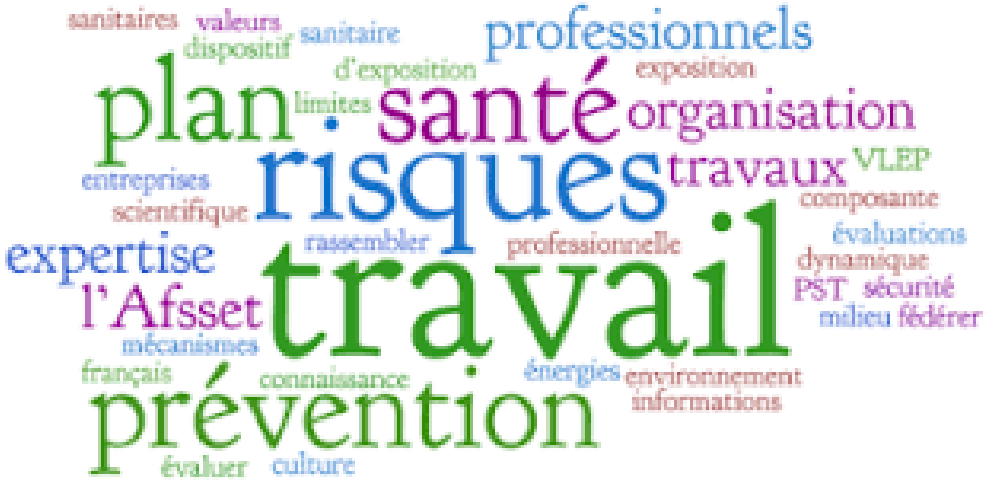




Effet négatif ou non : à définir d'emblée !

Utilité ?

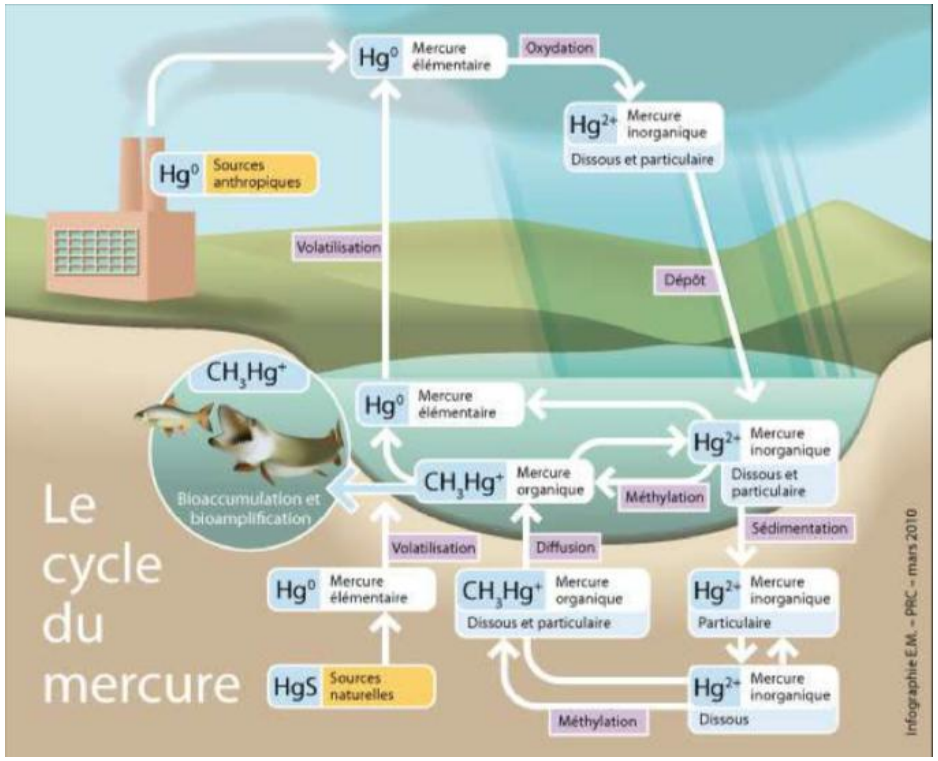
- Prévention
- Suivi



Exemple du méthylmercure (1)

- Il existe des sols contaminés et des eaux au mercure (activités anthropiques et fonds géochimiques)

→ Contamination environnementale : population générale concernée



Exemple du méthylmercure (2)

- Effet négatif = effet critique : atteinte neurologique (altérations des fonctions cognitives lors des expositions prénatales)
- Incidence : mal connue – quelques études en Guyane française
- Gravité : potentiellement « Minimata disease ». Femmes enceintes, enfants à naître et enfants
- Exposition :
  - Voie(s) : orale (essentiellement poisson contaminé)
  - Circonstances : alimentaire
  - Durée : vie entière !

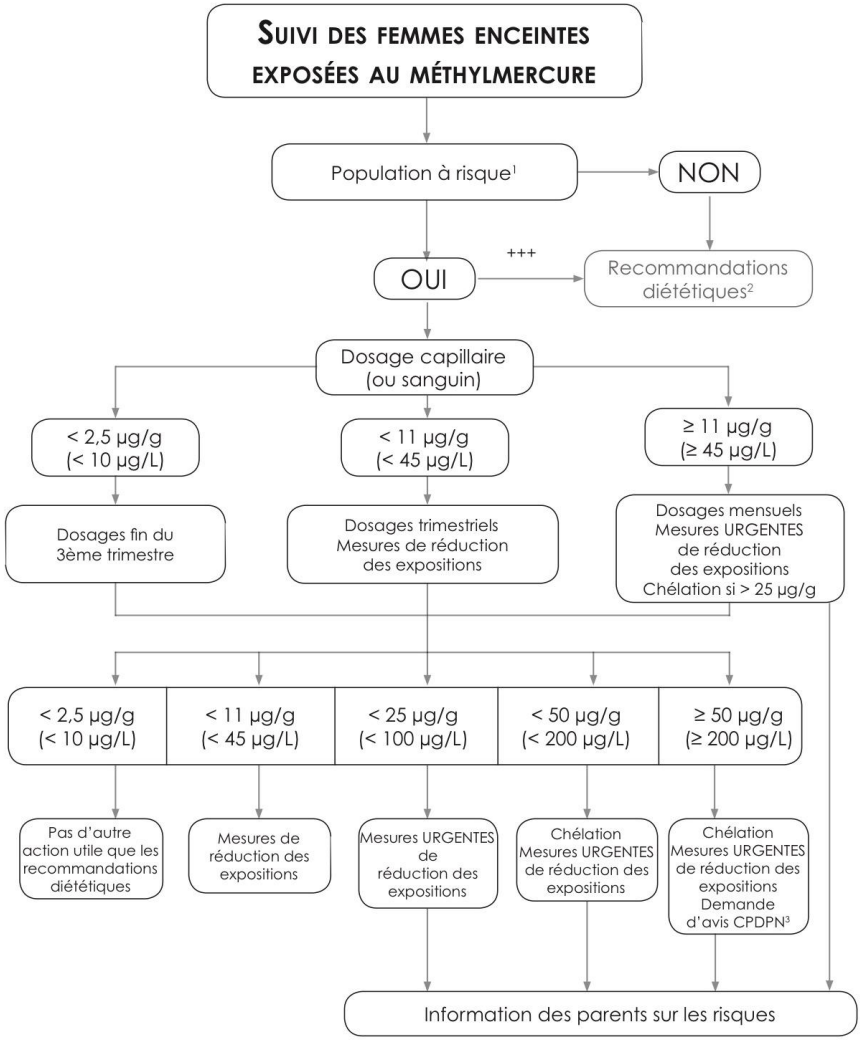
- 11 µg/g : valeur de la cc capillaire de Hg maternelle à partir de laquelle cet effet critique est susceptible de survenir chez l'enfant

Exemple du méthylmercure (3)

- Cette valeur s’appuie sur des études cliniques
  - Etudes de cohorte dans les îles Seychelles (Strain *et al.,* Orlando *et al.*)
  - Etudes de cohorte dans les îles Féroé (Choi *et al.*, Debes *et al.*)
  - Etudes canadiennes (Boucher *et al.,* Ethier *et al.)*
  - Etudes chinoises (Wu *et al.)*
  - Etudes Espagnoles (Llop *et al.)*
  - Etc…
- Ce travail a abouti à des recommandations de bonnes pratiques

https://www.toxicologie-clinique.org/recommandations/label-de-la-has-exposition-au-mercure-organique-et-grossesse-prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-de-lenfant-a-naitre/

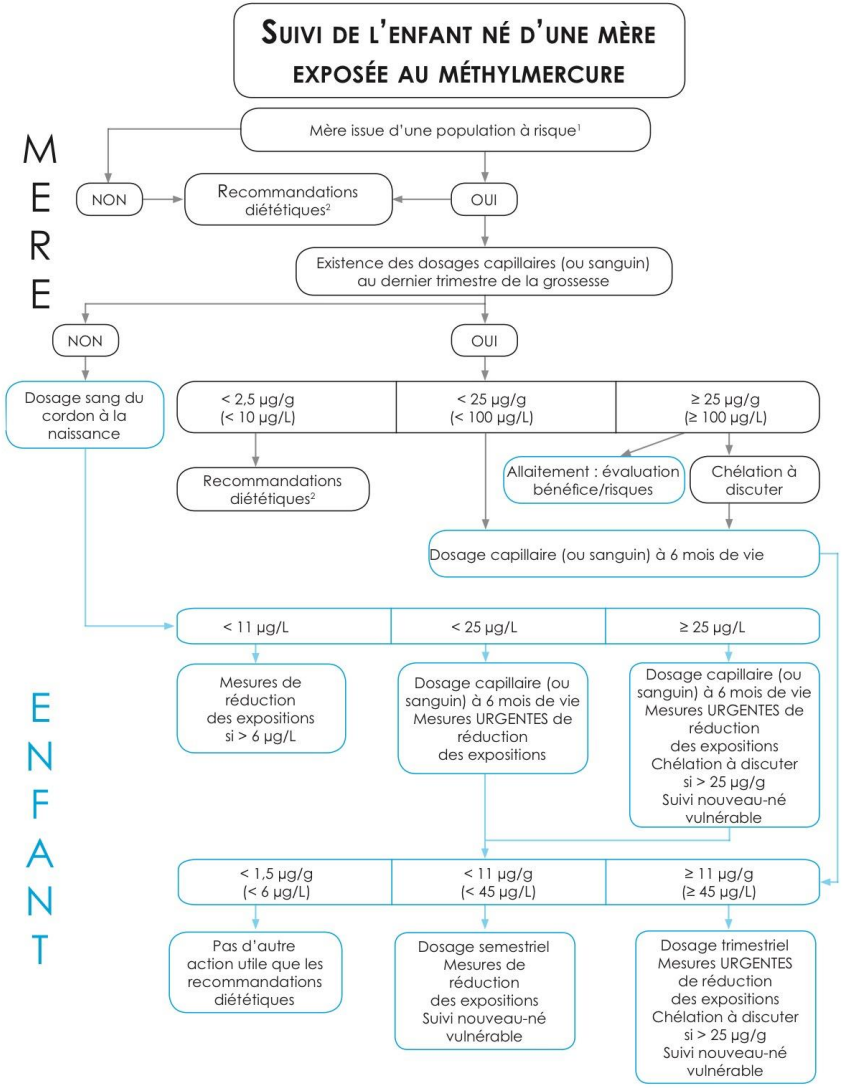
Exemple du méthylmercure (4) : Suivi et prévention



[1]En France :
- consommation de plus de 2 portions de poisson par semaine
- et/ou femmes résidant dans les bourgs isolés de Guyane

[2]Recommandations diététiques :
- ne pas consommer plus de 2 portions de poisson par semaine dont une d'un poisson à forte teneur en AGPI Omega 3
- éviter la consommation de poisson prédadeur sauvage

[3]Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal



[1]En France :
- consommation de plus de 2 portions de poisson par semaine
- et/ou femmes résidant dans les bourgs isolés de Guyane

[2]Recommandations diététiques :
- ne pas consommer plus de 2 portions de poisson par semaine dont une d'un poisson à forte teneur en AGPI Omega 3
- éviter la consommation de poisson prédadeur sauvage

Fluides caloporteurs (1)

- Contamination du réseau d'eau potable par circuit caloporteur : interconnectés par vanne avec dispositif anti-retour défaillant

→ vanne partiellement ouverte

- Selon les conditions de pression instantanée au niveau du raccord, le reflux du fluide caloporteur vers le circuit d'eau potable est possible ponctuellement ou en continu.
- Le dysfonctionnement du dispositif peut passer inaperçu pendant une période plus ou moins longue.

→ consommation +/- longue d'une eau contaminée

RISQUES pour le consommateur ?

Fluides caloporteurs (2)

- Sollicitation du réseau de TV des CAP par le bureau de la qualité des eaux de la DGS :
- Quels produits en cause : interrogation de la banque nationale des produits et compositions (BNPC)
- Synthèse des cas cliniques connus : interrogation des centres antipoison français qui enregistrent près de 300 000 cas par an d’exposition à un toxique supposé ou avéré

Fluides caloporteurs (3) : Quels produits ?

- La BNPC contient plus de 400.000 produits qui sont classés selon une hiérarchie obéissant à plusieurs règles (médicaments, substances, classes d'usage)
- En BNPC, les 373 mélanges concernés appartiennent à deux classes :
  - CALOPORTEUR LIQUIDE (hors moteurs/véhicules)
  - ADDITIF POUR CIRCUIT CALOPORTEUR

Id_agent	Libellé Composants des fluides caloporteurs sans les additifs	Nombre de mélanges concernés
3024382	EAU	8
901187	PROPYLENE GLYCOL	7
3091649	6-AMINO-5-[[2-[(ETHYLPHENYLAMINO)SULFONYL]PHENYL]AZO]-4-HYDROXYNAPHTALENE-2-SULFONATE DE SODIUM	2
2013444	BORAX	2
3084322	ETHYL(PHENYLETHYL)BENZENE	2
900682	ETHYLENE GLYCOL	2
3011005	HYDROXYDE DE POTASSIUM	2
3026268	METHYL-1H-BENZOTRIAZOLE	2
3075062	(PHENYLETHYL)BENZENE	1
3031173	1,2-DIPHENYLETHANE	1
3025781	ACETATE DE POTASSIUM	1
3033380	ACIDE 2-ETHYLHEXANOIQUE	1
2000149	ACIDE HEPTANOIQUE	1
3029612	ACIDE SEBACIQUE	1
3025450	ALKYLBENZYLDIMETHYLAMMONIUM CHLORIDES, BENZYL-C8-18-ALKYLDIMETHYL	1
3088846	BENZENE, DERIVES MONOALKYLES EN C12-14, PRODUITS DE QUEUE DE FRACTIONNEMENT	1
3024948	BENZOTRIAZOLE	1
3070540	BENZYLTOLUENE	1
2012076	BORATE DE SODIUM	1
3031269	BUTYLBENZENE	1
2017977	CHLORURE DE POTASSIUM	1
3070066	DIBENZYLTOLUENE	1
3069036	DIETHYLBENZENE	1
3024820	DISTILLATS NAPHTENIQUES LOURDS (PETROLE), HYDROTRAITES	1
3084268	DISTILLATS PARAFFINIQUES LOURDS (PETROLE), DEPARAFFINES AU SOLVANT	1
3036684	FORMIATE DE POTASSIUM	1
3117031	HUILE MINERALE BLANCHE (PETROLE)	1
2011596	HYDROXYDE DE SODIUM	1
3056290	IODURE D'ARGENT	1
2012107	NITRITE DE SODIUM	1
3031205	PROPYLBENZENE	1
3069037	TRIETHYLBENZENE	1

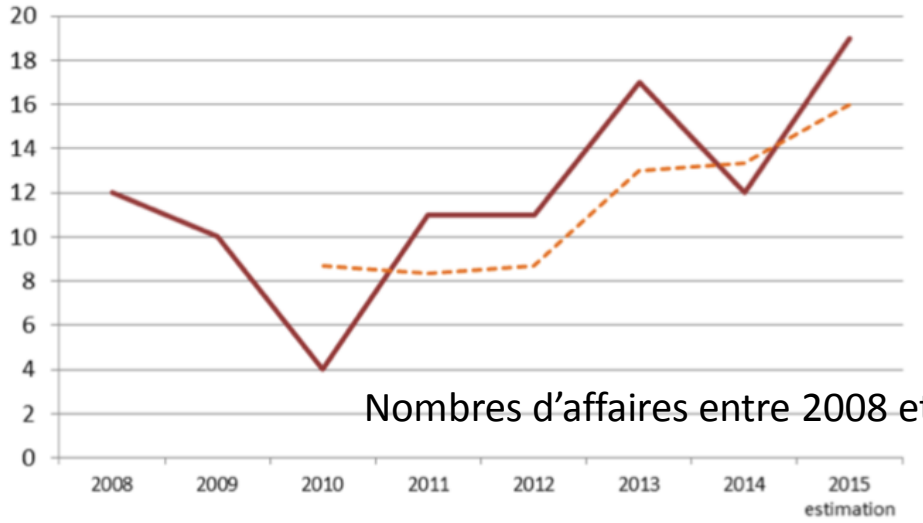
Fluides caloporteurs (4) : Additifs

Id_agent	Libellé	Nombre de mélanges concernés
3024382	EAU	105
2011596	HYDROXYDE DE SODIUM	24
901187	PROPYLENE GLYCOL	24
3024948	BENZOTRIAZOLE	19
3002080	2-PROPANOL	13
3024048	5-CHLORO-2-METHYL-3(2H)-ISOTHIAZOLONE WITH 2-METHYL-3(2H)-ISOTHIAZOLONE	13
3011005	HYDROXYDE DE POTASSIUM	13
2000161	ACIDE PHOSPHORIQUE	12
2011301	ETHANOL	12
3026268	METHYL-1H-BENZOTRIAZOLE	12
2014465	TRIETHANOLAMINE	11
2017914	MONOETHANOLAMINE	9
3024949	MOLYBDATE DE DISODIUM	8
3026126	NITRATE DE MAGNESIUM	7
3024067	POLYACRYLATE DE SODIUM	7
3029612	ACIDE SEBACIQUE	6
3154583	MOLYBDATE DE SODIUM DIHYDRATE	6
2013154	POLYMERE ACRYLIQUE	6
3024155	CHLORURE DE N,N-DIDECYL N,N-DIMETHYL AMMONIUM	5
900682	ETHYLENE GLYCOL	5
2018269	ETHYLENEDIAMINETETRAACETATE DE TETRASODIUM	5
3139703	ODORISANT / PREPARATION PARFUMANTE A USAGE PROFESSIONNEL (ANCIEN)	5
3024038	PYROPHOSPHATE DE POTASSIUM	5
3025525	SULFITE DE SODIUM	5
3024041	1,2,4-BUTANETRICARBOXYLIC ACID, 2-PHOSPHONO	4
2018477	1,2-BENZISOTHIAZOLE-3(2H)-ONE	4
3094660	2,2 -[[(4-METHYL-1H-BENZOTRIAZOLE-1-YL)METHYL]IMINO]BISETHANOL	4
3094659	2,2'-[[(5-METHYL-1H-BENZOTRIAZOLE-1-YL)METHYL]IMINO]BISETHANOL	4
2011865	ACIDE BORIQUE	4
3027962	ACIDE NITRILOTRIMETHYLENETRIPHOSPHONIQUE	4
2015064	BISULFITE DE SODIUM	4
900403	CHLORURE DE MAGNESIUM	4
3024437	DIPROPYLENE GLYCOL	4
3024076	DIPROPYLENE GLYCOL METHYL ETHER	4
3012796	METASILICATE DE SODIUM	4
2012107	NITRITE DE SODIUM	4
3025524	SULFITE DE POTASSIUM	4
3045354	SULFURE DE SODIUM ET DE BENZOTHIAZOLE-2-YLE	4
3024897	1,1,1,2-TETRAFLUOROETHANE	3
3026012	2-METHYL-4-ISOTHIAZOLIN-3-ONE (MIT)	3
3084133	4(OU 5)-METHYL-1H-BENZOTRIAZOLIDE DE SODIUM	3
3090087	ACIDES POLYPHOSPHORIQUES, SELS DE SODIUM	3
3024427	ALCOOL GRAS ETHOXYLE 6 OE	3
2011492	AMMONIAQUE	3
2017375	BENZOATE DE SODIUM	3
3024532	CHLORURE D ALKYL(C12-C16) DIMETHYLBENZYLAMMONIUM	3
3024276	CHLORURE D ALKYLDIMETHYLBENZYL AMMONIUM (C12-C18)	3
2000124	CHLORURE D'HYDROGENE	3
2002770	CHLORURE DE SODIUM	3
3152247	COPPER DINITRATE TRIHYDRATE	3
3024692	DIPOTASSIUM HYDROGENORTHOPHOSPHATE	3
3028258	GLUCONATE DE SOUDE	3
900804	HYPOCHLORITE DE SODIUM	3
2012328	METHANOL	3
3026262	POLYETHYLENE GLYCOL	3
3024203	POLYVINYL PYRROLIDONE	3
901285	SILICATE DE SODIUM	3
901431	XYLENE	3
3024856	1,2-PROPYLENE GLYCOL 1-MONOBUTYL ETHER	2
3003427	1-HYDROXYETHANE-1,1-DIPHOSPHONATE	2
2000127	ACIDE CITRIQUE	2
3024794	ACRYLIC POLYMER	2
3025450	ALKYLBENZYLDIMETHYLAMMONIUM CHLORIDES, BENZYL-C8-18-ALKYLDIMETHYL	2
3026289	AMIDES EN C12-18, N,N-BIS(HYDROXYETHYL)	2
3028040	AMINES, ALKYL EN C12-18 DIMETHYLES, N-OXYDES	2
3026920	BENZOATE DE DENATONIUM	2
900247	BIFLUORURE AMMONIUM	2
2013444	BORAX	2
2011621	BROMURE DE SODIUM	2
900706	C.I.45350	2
2002773	CHLORURE DE ZINC	2
3002770	COLORANT / PIGMENT (ANCIEN)	2
3024086	CUMENE SULFONATE DE SODIUM	2
3070422	DIMOLYBDATE DE DIAMMONIUM	2
3024787	HYDROXYETHYLCELLULOSE	2
3024134	LAURYL ETHER SULFATE DE SODIUM	2
3024624	LAURYLAMINE DIPROPYLENEDIAMINE	2
3027132	METAPHOSPHATE DE SODIUM	2
3024074	METASILICATE DE SODIUM PENTAHYDRATE	2
901256	NITRATE DE POTASSIUM	2
3027197	NITRATE DE SODIUM	2
3002135	ORANGE DOUCE TERPENES	2
3153470	PHOSPHINO CARBOXYLIC ACID	2
3003445	PROPYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER	2
3003542	SOLVANT NAPHTA AROMATIQUE LEGER	2
3060804	SULFAMIDATE DE SODIUM	2
3003423	SULFATE DE CUIVRE	2
3003424	TENSIOACTIFS NON IONIQUES	2
3041707	TRIOXYDE DE MOLYBDENE	2
3073930	(2-BUTOXYMETHYLETHOXY)PROPANOL	1
3054744	(Z)-N-9-OCTADECENYLPROPANE-1,3-DIAMINE	1
3068953	.ALPHA.,.ALPHA.',.ALPHA."-TRIMETHYL-1,3,5-TRIAZINE-1,3,5(2H,4H,6H)-TRIETHANOL	1
3084487	.ALPHA.,.BETA.,2,2,3-PENTAMETHYLCYCLOPENT-3-ENE-1-BUTANOL	1

ET CAETERA…

Fluides caloporteurs (5) : dossiers cliniques

- 668 dossiers
- 191 CAS – 12 Affaires
- Durée de l'exposition : 1 à 21 j
- Symptômes essentiellement digestifs
- Gravité faible
- Evolution toujours favorable



Nombres d'affaires entre 2008 et 2015

Symptôme observé / allégué	Nombre d'occurrences	% des cas symptomatiques
Atteinte digestive		
Douleur oropharyngée	4	8.3%
Douleur abdominale	26	54.2%
Nausées	9	18.8%
Vomissements	3	6.3%
Diarrhée	13	27.1%
Atteinte sensorielle / neurologique		
Céphalées	12	25.0%
Trouble visuel	1	2.1%
Asthénie	3	6.3%
Dysgueusies	2	4.2%
Atteintes articulaires		
Douleurs articulaires	3	6.3%
Algies lombo-pelviennes	1	2.1%
Atteinte oculaire		
Conjonctivite/érythème conjonctival	3	6.3%
Atteinte cutanée		
Œdème local cutané	1	2.1%
Irritation cutanée	2	4.2%
Erythème / rash cutané	1	2.1%
Atteinte générale		
Hyperthermie	1	2.1%

Finalement

- Effet négatif potentiel : acidose métabolique à trou anionique augmenté (glycols)
- Incidence : faible
- Exposition : peu importante : limitation par le gout – existence de scenarii qui permettent d’évaluer l’exposition
- Gravité : faible
- Prévention : contraintes techniques pour sécuriser les valves anti-retour

Coraux « mous »(1)

- La palytoxine est retrouvée dans les coraux mous des genres Palythoa, Protopalythoa et Zoanthus, qui se trouvent dans l'Océan indien, la mer rouge et dans la région indo-pacifique à l'état naturel, et qui peuvent servir d'ornement dans les aquariums d'eau de mer (« aquarium récifal »).
- Ces espèces peuvent s'acheter. chez des vendeurs d'aquarium professionnels, en France comme à l'étranger
- La palytoxine : convertit une pompe Na+/K+ ATPase spécifique en pompe aspécifique, ce qui entraîne une surcharge cellulaire en Na+, puis une dépolarisation avec efflux de K+ et influx de Ca2+.
- Effets : ceci entraîneraient des effets cytotoxiques des cellules excitables :
  - des neurones, responsables des effets neurologiques (paresthésies),
  - des cellules musculaires, responsables des atteintes cardiaques (tachycardie, vasoconstriction), atteintes digestives (nausées, vomissements, diarrhées), des atteintes musculaires (myalgies), puis de leur mort cellulaire.

Coraux « mous »(2) : Les agents

- Sollicitation des centres antipoison par l'ANSES
- Quels agents ?
  - Recherche en BNPC
  - La classe « PHYCOTOXINE », dans laquelle se trouve l'agent « PALYTOXINE ».
  - la classe « CNIDAIRES=COELENTERES », qui contient l'agent « ZOANTHUS (CORAIL) »

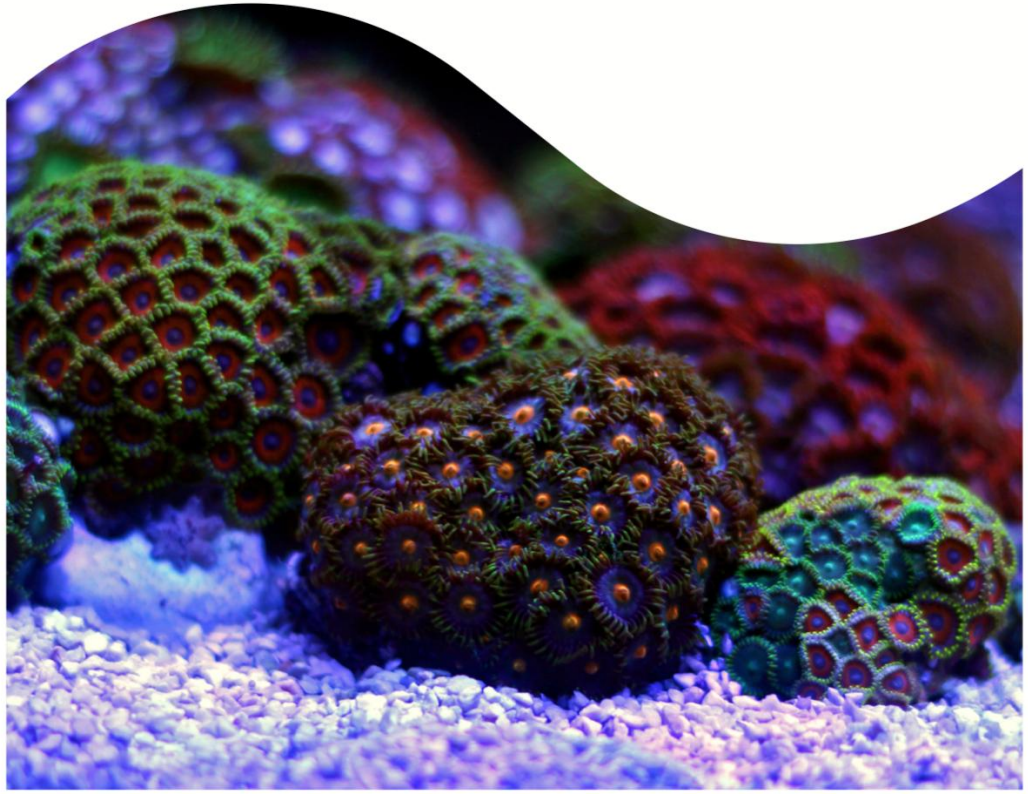


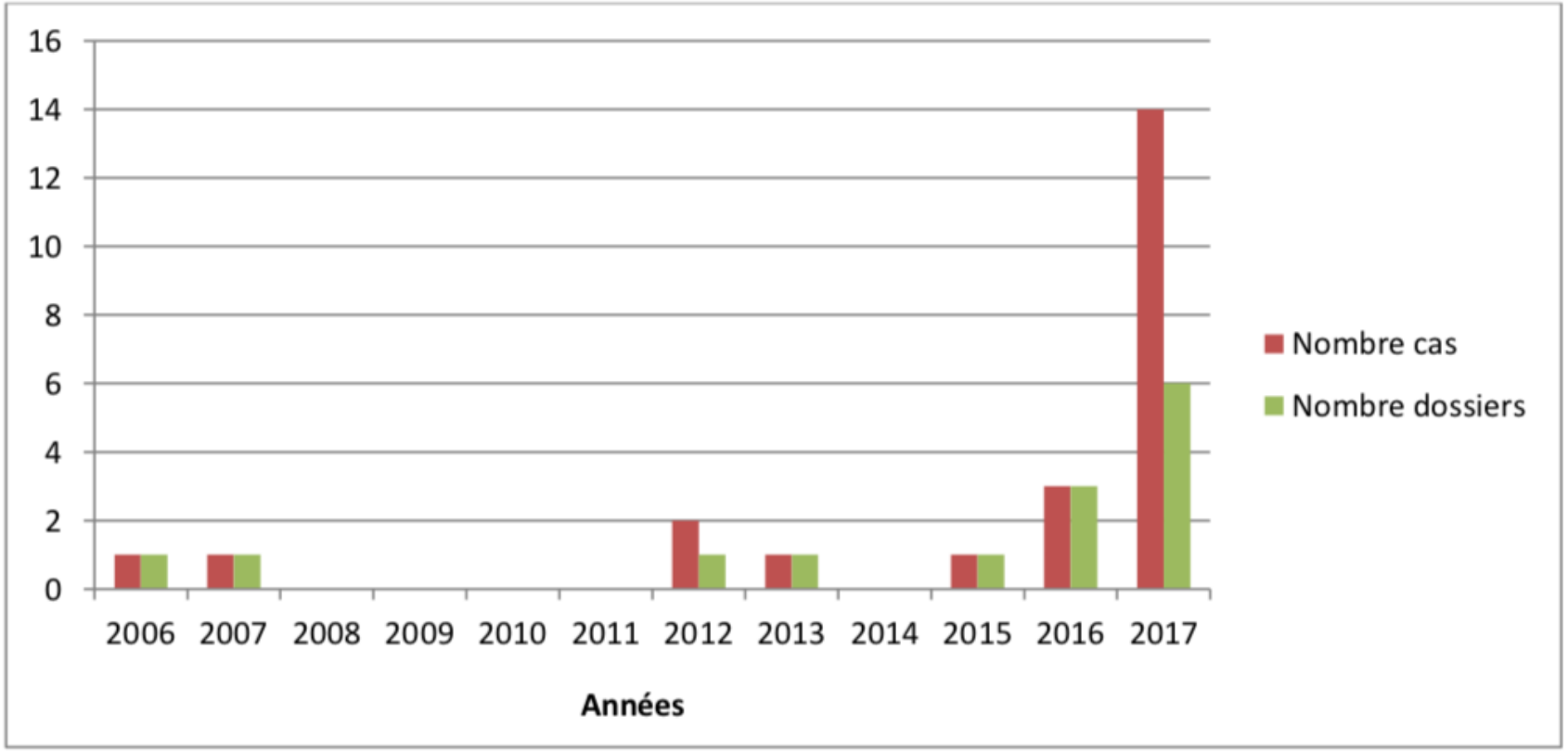
Photo : Vigil'ANSES – juin 2018

Coraux « mous »(3) : Exposition

- Exposition se fait par :
  - Voie respiratoire :
    - Signes locaux : rhinorrhée, toux, dyspnée, bronchoconstriction,
    - Signes systémiques : fièvre, myalgies, arthralgies, tachycardie, asthénie, nausées/vomissements, tachypnée, céphalées, hypertension artérielle.
  - Voie cutanée
    - signes locaux : inflammation (érythème, œdème, chaleur), paresthésies, hypoesthésie, prurit, qui peuvent s'étendre au reste du membre,
    - Signes systémiques : cf supra
  - Voie oculaire
    - signes locaux : conjonctivite,diminution acuité visuelle, douleur oculaire, écoulement purulent, œdème palpébral, photophobie, kératite voire ulcère cornéen
    - Signes systémiques : cf supra
  - Les signes surviennent de quelques mn à quelques heures après l'exposition

Coraux « mous »(4) : Dossiers cliniques

- 23 cas d'exposition



Coraux « mous »(5) : Circonstances

- 30% d’accidents professionnels
- 70% accidents domestiques
- Analyse causale :
  - Brossage et/ou manipulation des pierres ou des coraux
  - Nettoyage de l’aquarium
- 70% : voie cutanée et respiratoire (35% associés avec oculaire)

Coraux « mous »(6) : Effets cliniques

	Nombre de cas	Pourcentage*
Signes généraux	17	73,9
Signes neurologiques et neuro-musculaires	14	60,9
Signes digestifs	11	47,8
Signes respiratoires	10	43,5
Signes oculaires	8	34,8
Signes cutanés	7	30,4
Signes urinaires	2	8,7
Signes ORL	2	8,7
Signes cardio-vasculaires	1	4,3

*Nombre de cas ayant présenté un ou plusieurs symptômes d'une classe de symptômes donnée parmi les 23 cas inclus.

GRAVITE : PSS1 : 14 cas , PSS2 : 8 cas , PSS3 : 1 cas

Coraux « mous »(7) : prévention

- Recommandations de l'INRS :
  - Masque complet équipé de filtre(s) anti-aérosols P3 (norme EN149, R ou NR) [20, 32, 34].
  - Gants enduits avec manchettes, résistants contre les risques chimiques (norme EN374) et de coupure (norme EN388) [33].
  - Combinaison de protection de type 4 avec capuche.
- Formation et information du public et des professionnels

Conclusion

- L'analyse des données cliniques :
  - Apporte un regard sur ce qui ce produit en pratique chez l'homme
  - Permet de produire des conseils pragmatiques de prévention
- Le grand nombre de données enregistrées par les centres antipoison permet une approche clinique documentée.
- Toutes ces données cliniques permettent une évaluation de risque pertinente et complémentaire aux autres données.

Quelques références…

- Choi AL, Mogensen UB, Bjerve KS, Debes F, Weihe P, Grandjean P, et al. Negative Confounding by Essential Fatty Acids in Methylmercury Neurotoxicity Associations. Neurotoxicol Teratol. 2014;42:85-92.
- Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. Cortex. janv 2016;74:358-69.
- Wu J, Ying T, Shen Z, Wang H. Effect of Low-Level Prenatal Mercury Exposure on Neonate Neurobehavioral Development in China. Pediatric Neurology. juillet 2014;51(1):93-9.
- Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, Dewailly E, Ayotte P, Forget-Dubois N, et al. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Québec. Environ Health Perspect. oct 2012;120(10):1456-61.
- Ethier A-A, Muckle G, Jacobson SW, Ayotte P, Jacobson JL, Saint-Amour D. Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. Neurotoxicol Teratol. oct 2015;51:27-34.
- Jacobson JL, Muckle G, Ayotte P, Dewailly É, Jacobson SW. Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. Environ Health Perspect. 10 mars 2015;
- Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I, et al. Prenatal Exposure to Mercury and Infant Neurodevelopment in a Multicenter Cohort in Spain: Study of Potential Modifiers. Am J Epidemiol. 3 janv 2012;175(5):451-65.
- Strain JJ, Yeates AJ, Wijngaarden E van, Thurston SW, Mulhern MS, McSorley EM, et al. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. Am J Clin Nutr. 3 janv 2015;101(3):530-7.
- Orlando MS, Dziorny AC, Harrington D, Love T, Shamlaye CF, Watson GE, et al. Associations between prenatal and recent postnatal methylmercury exposure and auditory function at age 19 years in the Seychelles Child Development Study. Neurotoxicol Teratol. déc 2014;46:68-76.
- Luciana Tartaglione, Marco Pelin, Massimo Morpurgo, and al, An aquarium hobbyist poisoning: Identification of new palytoxins in Palythoa cf. toxica and complete detoxification of the aquarium water by activated carbon, In Toxicon, Volume 121, 2016, Pages 41-50.
- Guimon M. Les appareil de protection respiratoire, choix et utilisation. INRS 2017 : ED 6106.
- Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage, choix et utilisation. INRS 2009 : ED 798

SFT Société Française de Toxicologie

MERCI DE VOTRE ATTENTION

STC SOCIÉTÉ DE TOXICOLOGIE CLINIQUE