

N° 47

Décembre
2011

VIGItox

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03



Toute l'équipe de VigiTox vous remercie
pour votre fidélité et vous souhaite
une bonne et heureuse année 2012.

ISSN 2102-7196

Question/Réponse : risque reprotoxique lié à l'exposition aux borates en milieu de travail

Question

Les braseurs d'une entreprise d'installations frigorifiques sont exposés à des borates présents comme antioxydants à la surface des baguettes de soudure. La métrologie a montré des concentrations en métaux extrêmement faibles, mais le bore n'a pas été dosé. L'acide borique et certains borates étant classés reprotoxiques catégorie 2 et ces postes étant occupés aussi bien par des hommes que des femmes en âge de procréer, quel est le risque pour ces salarié(e)s ?

Réponse

Métalloïde largement répandu dans la nature, le bore est un élément dont le rôle biologique chez l'homme est encore inconnu. Sa présence dans les légumes, les fruits et les céréales rend compte d'une exposition ubiquitaire par l'alimentation : celle-ci réalise un apport quotidien de 1 à plusieurs mg, pouvant dépasser 10 mg/jour chez les végétariens. Plus de 90 % de la

dose ingérée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines, avec une demi-vie de l'ordre d'une douzaine d'heures. Variable selon le régime alimentaire, la concentration urinaire du bore peut dépasser le mg/L, alors que pour nombre d'autres éléments traces, elle est plutôt de l'ordre de quelques µg/L.

Les borates sont largement utilisés en milieu industriel : constituants de verres spéciaux (Pyrex®), catalyseurs, abrasifs, ignifugeants, agents de blanchiment dans les lessives, produits photographiques, flux de soudure, engrais... Doué d'activité biocide, l'acide borique est le principe actif de collyres (Dacryosérum®) et antiseptiques divers. L'acide borique et le borate de sodium décahydraté, ou borax, sont des conservateurs employés par l'industrie agro-alimentaire (E 284 et E 285).

La toxicité aiguë de l'acide borique et des borates est très faible comme en

Dans ce numéro :

Editorial	1
Question/Réponse : Risque reprotoxique lié à l'exposition aux borates en milieu de travail	1-2
Toxidermies graves sous allopurinol : Une complication en partie évitable	2-3
Intoxication aiguë par le paracétamol au cours de la grossesse	3-4
Fiche technique : Antiépileptiques de nouvelle génération au cours de la grossesse ou de l'allaitement	

témoignent les valeurs élevées des DL50 par voie orale chez le rat, comprises entre 2000 et 5000 mg/kg. Chez l'homme, la toxicité aiguë systémique du bore n'est observée qu'au cours des ingestions massives d'acide borique ou de borates ; mais celles-ci sont rarissimes en Europe du fait de la limitation à 0,5 % des concentrations autorisées dans les antiseptiques. L'acide borique est un acide faible : les solutions même concentrées ne sont que modérément irritantes pour la peau et les muqueuses. En milieu professionnel, l'inhalation d'aérosols microparticulaires riches en borates peut entraîner des signes irritatifs oculaires, ORL et trachéo-bronchiques. Deux études épidémiologiques conduites dans une usine de traitement de borax en Californie ont montré l'absence d'altération de la fonction respiratoire (évaluée par radiographie pulmonaire et EFR) chez les travailleurs exposés. Les borates ne sont pas génotoxiques. Les études animales de cancérogenèse sont négatives et les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'excès de risque de cancer, notamment bronchique.

Chez les rongeurs, l'administration répétée de borates provoque à forte dose (45 mg/kg/jour d'élément bore) une atrophie testiculaire réversible avec azoospermie, raréfaction des cellules germinales et augmentation de la FSH, sans modification de la testostérone plasmatique. Sur un groupe de 28 ouvriers russes exposés depuis plus de 10 ans à des poussières à haute teneur en acide borique (20 à 83 mg/m³), 6 faisaient état d'une baisse de la libido et d'une oligoasthénospermie. Ces effets n'ont pas été retrouvés dans une étude américaine portant sur 542 mineurs de borax (19,7 mg/m³ en moyenne) : leur fertilité s'est même avérée supérieure à la moyenne des Etats-Unis. En Chine, une enquête portant sur 1187 ouvriers de production n'a pas mis en évidence d'allongement du délai à concevoir.

Chez le rat, à des doses de bore élémentaire supérieures à 30 mg/kg/jour, en général toxiques pour la mère, les borates s'avèrent fœtotoxiques (hypotrophie) et responsables de malformations squelettiques, cardiaques et cérébrales. Des doses d'acide borique de 248 et 125 mg/kg/jour sont

sans effet sur le développement fœtal respectivement chez la souris et le lapin. Il n'y a pas de donnée épidémiologique concernant l'issue de la grossesse chez la femme enceinte professionnellement exposée à l'acide borique et aux borates. Le suivi prospectif de 253 grossesses exposées à des antiseptiques à base d'acide borique n'a pas montré d'augmentation des issues défavorables.

Sur la base des données animales, l'acide borique et les borates de sodium ont été classés en 2008 par l'Union européenne en reprotoxiques de catégorie 2, fertilité (R 60) et développement (R 61).

Dans la situation de travail décrite, le brasseur utilise des baguettes laiton (Cu/Zn à 60/40) enrobées d'acide borique et portées à 800°C, soit bien en dessous de la température de fusion (2300°C) et plus encore de volatilisation du bore. Le borate est donc sous forme microparticulaire dans les fumées, évacuées par une aspiration efficace. Les prélèvements d'ambiance et les prélèvements individuels à hauteur des voies respiratoires relèvent, sans surprise (c'est le principe même de la soudure à bas point de fusion), des concentrations en métaux (Ag, Cu, Sn et Zn) de l'ordre de quelques µg/m³, pour des VLEP qui s'expriment en mg/m³. Le bore n'a pas été dosé, mais il y a tout lieu de penser que les résultats auraient été du même ordre, d'autant qu'il est très minoritaire (0,5 %) dans les baguettes.

En pratique, l'exposition aux composés du bore de ces salariés est infime, sans commune mesure avec les quantités qu'ils ingèrent quotidiennement dans leur alimentation. Il n'existe aucun signal permettant de supposer que les borates soient reprotoxiques pour l'espèce humaine dans les conditions usuelles d'exposition, en milieu professionnel comme en milieu domestique (usage d'antiseptiques). Les hommes peuvent être totalement rassurés quant à l'absence de retentissement sur leur fertilité, les femmes sur l'issue d'une éventuelle grossesse. L'application du décret CMR devrait pourtant conduire à l'éviction de la femme qui s'est déclarée enceinte : on mesure bien là le caractère inadapté de la réglementation actuelle.

F. Testud

Toxidermies graves sous allopurinol : une complication en partie évitable

L'allopurinol est le premier inhibiteur de la xanthine oxydase qui ait été mis sur le marché, il y a plus de 40 ans. S'il est globalement bien toléré, les toxidermies sévères qui lui sont associées, constituent un risque majeur lors de son utilisation. Ainsi, l'allopurinol est actuellement la première cause de toxidermie bulleuse grave (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson) en Europe et l'un des premiers pourvoyeurs de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) dans le monde (cf Vigitox n°41).

A partir des cas de toxidermies graves (DRESS et toxidermies bulleuses graves) notifiés sur une période de 3 ans au réseau des CRPV, l'incidence de ces effets indésirables peut être estimée à 1 cas pour 1400 à 2300 nouveaux patients traités. En effet, bien que quelques cas de survenue tardive restent possibles, ces atteintes apparaissent majoritairement dans les 2 mois suivant le début du traitement. Il faut également rappeler la gravité de ces

pathologies puisque, dans cette même étude, le taux de mortalité des DRESS sous allopurinol était évalué à 7,7 % et celui des syndromes de Lyell à 48,3 % ce qui est conforme aux données de la littérature. De plus, près de 60 % de ces cas étaient évitables puisqu'ils survenaient chez des patients auxquels l'allopurinol était prescrit essentiellement pour une hyperuricémie asymptomatique (< 90 mg/l) ou une simple suspicion de goutte, c'est-à-dire en dehors de ses indications validées. Ce mésusage massif de l'allopurinol, retrouvé dans toutes les séries de cas de toxidermies graves à l'allopurinol publiées, n'est que le reflet des pratiques de prescriptions. En effet, les quelques études disponibles dans la population générale montre un taux similaire de prescription d'allopurinol dans des indications ne le justifiant pas (hyperuricémie asymptomatique principalement).

Bien que largement décrits dans la littérature, les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque de ces toxidermies graves ne sont que partiellement connus.

Parmi les facteurs de risque validés, on retrouve :

- ✓ le groupe HLA : plusieurs études pharmacogénétiques montrent que, dans les populations asiatiques, HLA-B*5801 est retrouvé chez 80 à 100 % des patients atteints de toxidermie bulleuse sous allopurinol contre seulement 9 à 15 % dans la population générale. Ces résultats sont moins probants dans les populations non asiatiques et une seule série européenne mixte a identifié l'haplotype HLA-B*5801 chez 60 % des patients ayant eu une toxidermie bulleuse à l'allopurinol. Ces résultats ne permettent pas pour le moment de proposer un screening systématique dans la perspective d'une première prescription d'allopurinol.

- ✓ la posologie : le rôle favorisant des posologies élevées a été récemment confirmé par une étude comparative avec une dose journalière d'allopurinol significativement supérieure chez les patients ayant présenté une toxidermie bulleuse par rapport aux patients tolérant l'allopurinol.

A l'inverse, d'autres facteurs fréquemment cités ne semblent pas jouer un rôle déterminant :

- ✓ insuffisance rénale préexistante ou co-prescription de diurétiques thiazidiques : elles ne prédisposeraient pas à la survenue d'une toxidermie sévère à l'allopurinol. Ainsi, une étude comparative européenne menée en 2008 retrouve une sur-représentation de l'utilisation des diurétiques de l'anse chez les patients traités par allopurinol par rapport aux patients non traités par allopurinol, qu'ils aient ou non présenté une toxidermie sévère. Ceci peut s'expliquer par l'effet hyperuricémiant des diurétiques conduisant à une probabilité plus élevée que dans la population générale d'observer une prescription d'allopurinol chez ces patients.

- ✓ accumulation d'oxypurinol : l'hypothèse du rôle de l'accumulation de l'oxypurinol comme facteur

explicatif de la survenue d'une toxidermie n'a jamais été formellement démontrée, et des cas de toxidermies graves à l'allopurinol ont été décrits chez des patients sans insuffisance rénale comme chez des patients insuffisants rénaux chez qui l'adaptation de la posologie a été effectuée selon les recommandations.

En conclusion, l'allopurinol est un médicament efficace et peu coûteux dont le profil de tolérance pourrait être largement amélioré par quelques mesures simples telles que :

- Réserver son utilisation aux seules indications validées, à savoir les hyperuricémies symptomatiques, le traitement de la goutte, les hyperuricuries et hyperuraturies, le traitement et la prévention de la lithiase urique et la prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuries. En dehors de ces indications où l'allopurinol a montré un bénéfice thérapeutique pour les patients, la balance bénéfique/risque de ce médicament ne peut être que négative,

- Débuter le traitement à posologie faible et augmenter progressivement celle-ci en fonction de l'uricémie du patient,

- Mettre en garde le patient, lors de l'instauration du traitement, sur le risque de survenue d'une toxidermie dont les premières manifestations peuvent comporter une fièvre, une dysphagie ou un syndrome pseudo-grippal. L'apparition de ces symptômes justifie une interruption immédiate du traitement et une consultation médicale dans les meilleurs délais.

Le contrôle du mésusage de l'allopurinol pourrait permettre à lui-seul de réduire de moitié le nombre de cas de toxidermie grave et la mise en garde du patient de détecter au plus vite ces effets indésirables gravissimes et ainsi d'en améliorer la prise en charge, un retard à l'arrêt du traitement étant associé aux formes les plus graves de ces toxidermies.

A. Gouraud

Intoxication aiguë par le paracétamol au cours de la grossesse

Bien qu'une étude épidémiologique récente évoque la possibilité d'une augmentation du risque de cryptorchidie chez les nouveaux-nés de mères ayant consommé régulièrement du paracétamol au cours de la grossesse, de très nombreuses données plaident en faveur de l'innocuité du paracétamol chez la femme enceinte et en font l'antalgique et l'antipyrétique de référence à tous les trimestres de la grossesse. En cas de surdosage, le paracétamol peut être responsable d'une atteinte hépatique lésionnelle, retardée de plusieurs heures, susceptible d'engager le pronostic vital. En raison de son passage transplacentaire, la question du risque hépatique fœtal et de sa prévention se pose en cas d'intoxication maternelle.

Alors que la NAPBQI (métabolite responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol) est peu susceptible de diffuser en raison de sa très forte réactivité au niveau de son site de production hépatique, le paracétamol traverse le placenta et les concentrations plasmatiques fœtales sont similaires aux concentrations maternelles. La biotransformation hépatique du paracétamol chez le fœtus n'est pas complètement élucidée. Les isoenzymes du cytochrome P450 à l'origine du métabolisme oxydatif du paracétamol sont présents dès la 18^{ème} semaine *in utero*, cependant leur capacité enzymatique est alors insignifiante (moins de 10 % de celle de l'adulte) et s'élève à

seulement 20 % à la 23^{ème} semaine. Il en résulte une production limitée de NAPBQI chez le fœtus, d'où un risque hépatotoxique théorique moindre. Cependant la sulfoconjugaison est lente et la glucuroconjugaison est indétectable chez le fœtus de moins de 23 semaines. L'importance relative du volume hépatique, source d'une moindre concentration en paracétamol par unité fonctionnelle hépatique, à l'origine de la très probable meilleure tolérance des intoxications aiguës par le paracétamol chez l'enfant en âge préscolaire, pourrait jouer un rôle tout aussi favorable chez le fœtus. Seules 2 publications font état d'une atteinte hépato-rénale fœtale dans les suites d'une prise maternelle de 35 g et de 29,5 g de paracétamol à respectivement 31 et 27-28 semaines de gestation, chez 2 mères admises tardivement et présentant une atteinte hépatique constituée. Dans le 1^{er} cas, la souffrance fœtale ayant justifié une césarienne dès l'admission de la mère en état d'acidose (pH = 7,10) s'est accompagnée du décès rapide du nouveau-né, puis de celui de la mère. Le 2^{ème} cas a comporté une mort fœtale 3 jours avant la délivrance et un phénomène d'autolyse tissulaire post-mortem ne peut être exclu. Les autres publications faisant état de quelques cas isolés mais également de 2 séries de 300 et 113 intoxications par le paracétamol au cours de la grossesse, confirment l'absence de complication fœtale attribuable au paracétamol et ceci quelle que soit la période d'exposition. Si l'administration précoce de N-acétyl-cystéine (NAC) et son passage placentaire démontré sont des facteurs pouvant expliquer l'absence de retentissement hépatique fœtal, quelques cas semblent confirmer la bonne tolérance intrinsèque du fœtus. Enfin, si les intoxications à distance du terme ne permettent pas d'exclure un possible phénomène de régénération hépatique intra-utérin, au moins 4 naissances dans les heures suivant une intoxication maternelle n'ont pas mis en évidence d'atteinte hépatique fœtale. Dans un cas, une césarienne de principe a été réalisée à 36 SA chez une femme ayant ingéré volontairement 20 g de paracétamol, 7 heures avant la naissance ; la concentration de paracétamol dans le sang du cordon était de 217 mg/L et la paracétamolémie du nouveau-né, mesurée une heure après la césarienne, de 260 mg/L (comparable à celle de la mère) avec une cinétique de décroissance lente et non modifiée par la réalisation d'une exanguino-transfusion à 12 heures de vie. L'enfant n'a pas reçu de NAC en période néo-natale et n'a présenté aucune cytolysé hépatique. Dans 2 autres cas, le déclenchement de l'accouchement

à 32 SA ou la réalisation d'une césarienne à 27 SA, en raison d'une souffrance foetale, 84 heures après l'ingestion de 50 g de paracétamol pour l'une et 36 heures après l'ingestion de 12,5 -15 g de paracétamol pour l'autre, ont permis la naissance de 2 prématurés dont l'évolution a été favorable sans cytolysé hépatique alors que les mères ont développé une insuffisance hépatocellulaire sévère, ultérieurement régressive. Une seule publication rapporte le cas d'un nouveau-né (accouchement spontané avec un terme non précisé) ayant été traité par NAC à 4 heures de vie, soit 11 heures après l'ingestion par sa mère de 19 g de paracétamol ; la NAC a été débutée simultanément chez la mère et l'enfant, dont les paracétamolémies, à 11 heures de l'ingestion maternelle (soit 4 heures après l'accouchement), étaient respectivement de 88,4 mg/L et 143,5 mg/L. Malgré l'administration relativement tardive de NAC et en présence d'une cinétique de décroissance de la paracétamolémie plus lente chez l'enfant, seule la mère a développé une cytolysé hépatique modérée.

Par ailleurs, le risque hépatotoxique maternel ne semble pas être modifié par la grossesse : aucun cas d'atteinte hépatique n'a été rapporté chez des femmes enceintes pour lesquelles le niveau de la paracétamolémie n'a pas justifié un traitement par NAC ou chez celles ayant reçu de la NAC dans les 8 à 10 heures suivant l'intoxication.

L'intoxication aiguë par le paracétamol au cours de la grossesse doit être gérée comme toute intoxication aiguë par le paracétamol bien que certains auteurs recommandent de traiter dès que la paracétamolémie atteint le seuil décisionnel le plus pessimiste (150 mg/l à H+4). Elle ne nécessite pas de prise en charge obstétricale spécifique. L'extraction foetale ne doit pas être réalisée à titre préventif en raison d'un éventuel risque hépatique foetal non démontré.

C. Payen

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
 162, avenue Lacassagne
 69424 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
 04 72 11 69 11

Toxicovigilance
 04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
 04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
 04 72 11 69 92