

Dépistage en médecine du travail des troubles psycho-organiques liés aux solvants

Dominique Chouanière

30èmes journées nationales de santé au travail
dans le Bâtiment et les Travaux Publics

11 juin 2009

- Le risque neurotoxique (NT)
 - Rappels historiques
 - Définition de la NT et des mécanismes
 - Les solvants NT
 - Exposition aiguë et chronique et effets sur le système nerveux
- Surveillance
- Diagnostic
- Rôle du médecin du travail

Historique

Note présentée le 15 Janvier 1865 à l'Académie de Médecine par Auguste-Louis Delpèche

" Les accidents que développe, chez des ouvriers du caoutchouc, l'inhalation de sulfure de carbone"

Des ouvriers fabriquaient des ballons de baudruche, etc. en vulcanisant à froid du caoutchouc dans des petits ateliers mal ventilés, situés dans des appartements parisiens

- **Troubles intellectuels**
 - affaiblissement de la mémoire
 - vague et confusion dans les idées
- **Accès alternatifs**
 - de gaieté
 - déchaînements de rage folle avec défenestrations
- **Troubles du sommeil** : insomnie, agitation nocturne, rêves pénibles, réveils en sursaut
- **Troubles diurnes** : somnolence, abattement, état de torpeur et d'inertie

Prévention ...

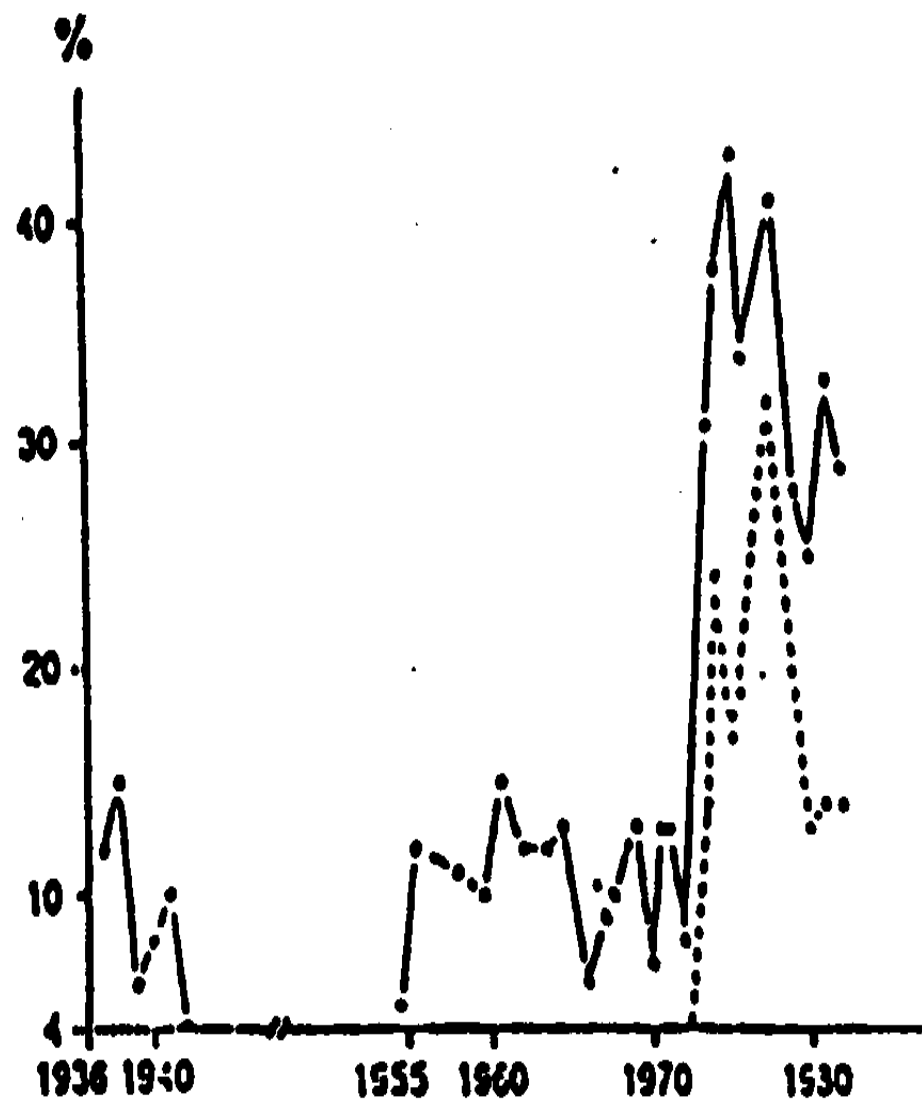
... des défenestrations



Historique

- Jusqu'en 1970
 - Description des cas cliniques
- 1970
 - Premières études épidémiologiques : métaux, sulfure de carbone (Helena Hanninen)
 - D'autres équipes (20 environ) poursuivent et se focalisent sur les solvants (mélangés ou purs)

Nombre relatif des publications sur les solvants organiques dans "Archives of occupational and environmental health"



Définition de la neurotoxicité et de ses mécanismes

Lésions et neurotoxicité

Exposition professionnelle à un produit NT

Lésion anatomique

Atteinte fonctionnelle

Plasticité
du cerveau

Répétition → non
récupération

Irréversibilité
des lésions

Réversibilité
des atteintes

Produit
neurotoxique

Produit non
neurotoxique

Evolution des atteintes

(fonction durée et dose)

Gravité	Effets neurotoxiques
1	Symptômes subjectifs réversibles
2	Symptômes subjectifs irréversibles
3	Modifications biochimiques
4	Modifications physiologiques/psycho-comportementales
5	Modifications neurologiques
6	Modifications morphologiques

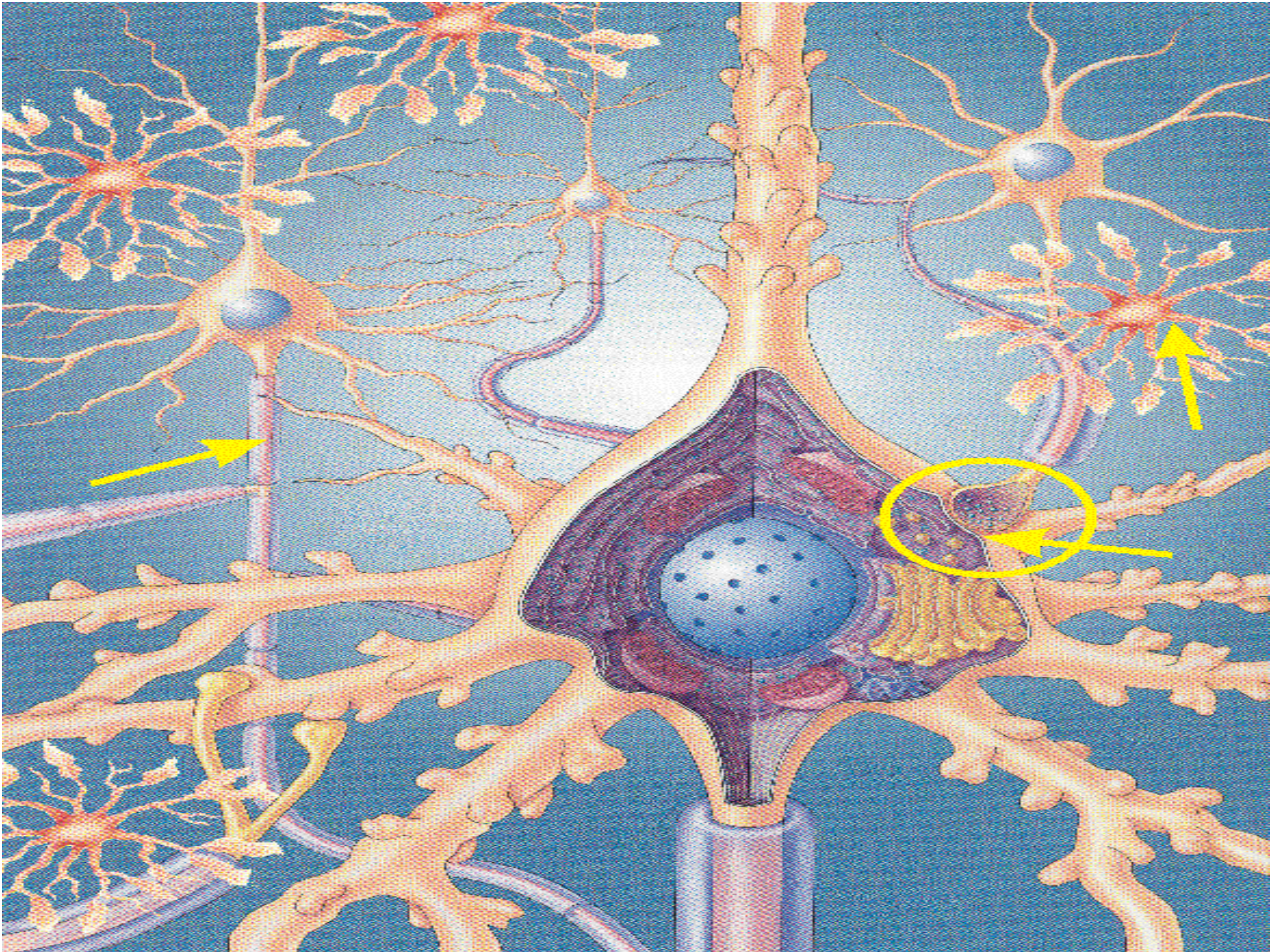
* Johnsen H. et al (1992). Occupational neurotoxicity: Criteria document for evaluation of existing data, Nordic Council of ministers, 51 p.

Définition de la neurotoxicité*

- Un produit chimique est considéré comme neurotoxique s'il est capable d'induire

des dysfonctionnements neuronaux ou des lésions du système nerveux bien documentés sur des effets durables aux niveaux 4, 5 ou 6

*Johnsen H. et al (1992). Occupational neurotoxicity: Criteria document for evaluation of existing data, Nordic Council of ministers, 51 p.



Cibles des substances neurotoxiques*

- Action toxique sur le neurone
 - membranes excitables
 - systèmes de neurotransmission
 - structure interne du neurone
- Dégénération toxique
 - gaine de myéline (démýélinisation)
 - cellules astrocytaires
- Action toxique
 - cellules sensorielles
 - vaisseaux du système nerveux

* *Classification de Spencer et Schaumburg (1984)*

Les principaux solvants neurotoxiques

- Hydrocarbures aromatiques
 - toluène, xylènes, N-hexane ...
- Dérivés halogénés
 - 111 trichloroéthane, chlorure de méthylène, trichloroéthylène, tétra ou perchlo ...
- Dérivés oxygénés
 - éthanol, méthanol, acétone, MEK ...
- Dérivés soufrés : sulfure de carbone ...
- Dérivés azotés : nitro-2 propane ...
- Solvants pétroliers : white-spirit, essence ...
- Styrène

Produits avec valeurs réglementaires pour les effets NT

Abate (R)	Ethyl amyl ketone	Naphthalene
Acetonitrile (methyl cyanide)	Ethyl bromide	Nickel carbonyl
Acrylamide	Ethyl butyl ketone	Nitromethane
Aldrin	Ethylene chlorohydrin	2-Nitropropane
Allyl alcohol	Ethylene glycol dinitrate	Osmium tetroxide
Anisidine	Ethyl ether (diethyl ether)	Parathion
Barium	Ethyl mercaptan	Pentaborane
Baygon®	<i>N</i> -Ethylmorpholine	Pentane
Benzyl chloride	Fenamiphos	Perchloroethylene (tetrachloroethylene)
Bromine pentafluoride	Fensulfothion	Phenyl ether
<i>n</i> -Butyl alcohol	Fenthion	Phenyl mercaptan
<i>sec</i> -Butyl alcohol	Halothane	Phenylphosphine
<i>tert</i> -Butyl alcohol	<i>n</i> -Heptane	Phorate
<i>p-t</i> -Butyltoluene	Hexachlorocyclopentadiene	Phosdrin
Camphor	Hexachloroethane	Phosphorus oxychloride
Carbaryl	<i>n</i> -Hexane	1 Propanol (<i>n</i> -propyl alcohol)
Carbon disulfide	Hydrogen cyanide	Propargyl alcohol
Carbon tetrachloride	Hydrogen selenide	1,2-Propylene glycol dinitrate
Chlordane	Hydrogen sulfide	Propylene glycol monoethyl ether
Chlorinated camphene (60%) (Toxaphene)	Hydroquinone	Propylene oxide
Chlorine trifluoride	Iron pentacarbonyl	Pyridine
Chlorobenzene	Isoamyl alcohol	Quinone
Chlorobromomethane	Isophorone	Ronnel
Chlorpyrifos (Dursban®)	<i>N</i> -Isopropylaniline	Selenium (and compounds)
Cobalt hydrocarbonyl	Isopropyl ether	Selenium hexafluoride
Cumene	Lead, inorganic	Stoddard solvent (mineral spirits; white spirits)
Cyanides	Lindane	Strychnine
Cyclohexylamine	Manganese (and compounds)	Sulfuryl fluoride
Cyclopentadiene	Manganese cyclopentadienyl tricarbonyl (MCT)	Sulprofos
Cyclopentane	Manganese tetroxide	Tellurium
Decaborane	Mercury, alkyl	1,1,2,2-Tetra-chloroethane
Demeton	Mercury, not alkyl	
Diazinon	Mesityl oxide	
Diborane	Methomyl	
Dibrom		

Nouveaux produits NT ?

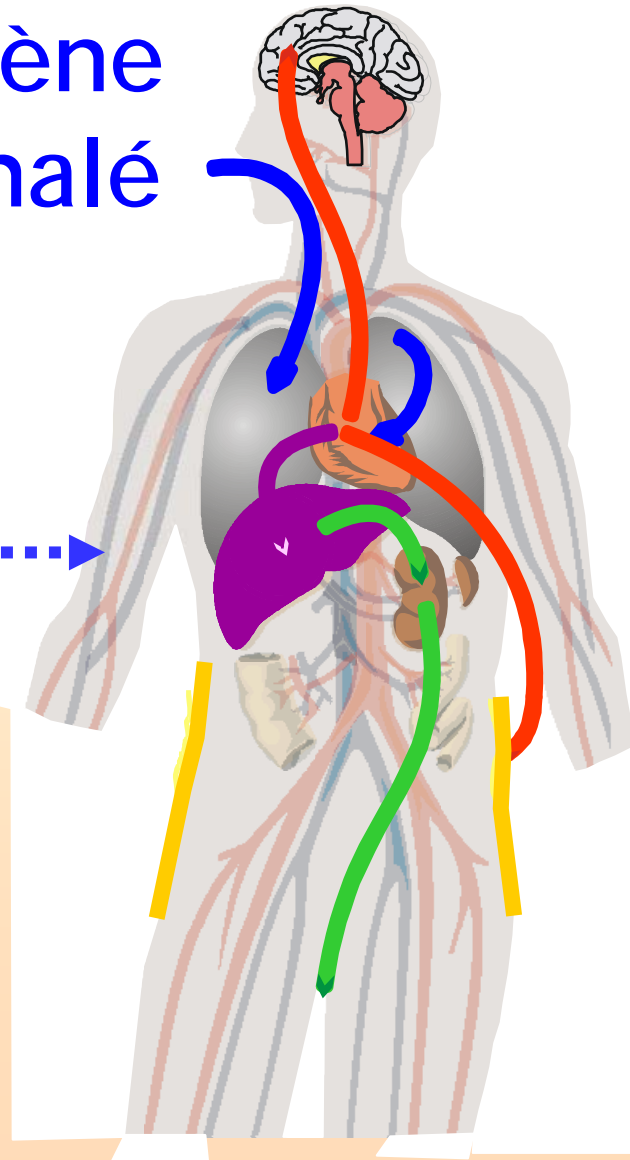
- 1 et 2 bromopropane (substitués des chlorofluorocarbons)
- Nanoparticules

Dibutyl phosphate	4-Methoxyphenol	(acetylene tetrachloride)
Dichloroacetylene	Methyl acetate	Tetraethyl dithionopyrophosphate (TEDP)
<i>p</i> -Dichlorobenzene	Methylacrylonitrile	Tetraethyl lead (TEL)
Dichlorodiphenyl-trichloroethane	Methyl alcohol (Methanol)	Tetraethyl pyro-phosphate (TEPP)
2,4- Dichlorophenoxy-acetic acid (2,4-D)	Methyl bromide (monobromomethane)	Tetrahydrofuran (THF)
Dichlorotetrafluoro-ethane (Freon 114)	Methyl <i>n</i> -butyl ketone (MBK)	Tetramethyl lead (TML)
Dichlorvos (DDVP)	Methyl chloride (monochloromethane)	Tetramethyl succinonitrile (TMSN)
Dicrotophos	Methyl chloroform	Tetranitromethane
Dieldrin	Methylcyclohexane	Tetryl
Diethanolamine	α -Methylcyclohexanone	Thallium
Diethylamine	2-Methylcyclopentane-dienyl manganese tricarbonyl (CI-2)	Tin, organic
Diethyl ketone		
Difluordibromomethane (Freon 12B2)	Methyl demeton	Toluene
Diisopropylamine	Methylene chloride	Tributyl phosphate
Dimethylalanine	Methyl ethyl ketone (MEK; 2-Butanone)	Trichloroacetic acid (TCA)
1,1-Dimethylhydrazine	Methyl mercaptan	1,1,2-Trichloroethane (vinyl trichloride)
Dioxathion	Methyl parathion	Trichloroethylene
Dipropylene glycol methyl ether (DPGME)	Methyl propyl ketone	Tricyclohexyltin hydrochloride
Diquat	Methyl silicate	Trimethyl benzene
Disulfoton	Metrizablin	Trimethyl phosphite
Dyfonate	Monocrotophos	Triorthocresyl phosphate
EPN	Morpholine	Triphenyl phosphate (TPP)
Ethanolamine	Naphtha	Xylene
Ethion		

Intoxication aiguë et chronique : Effets sur le système nerveux central

Le styrène
est inhalé

Pénétration
cutanée

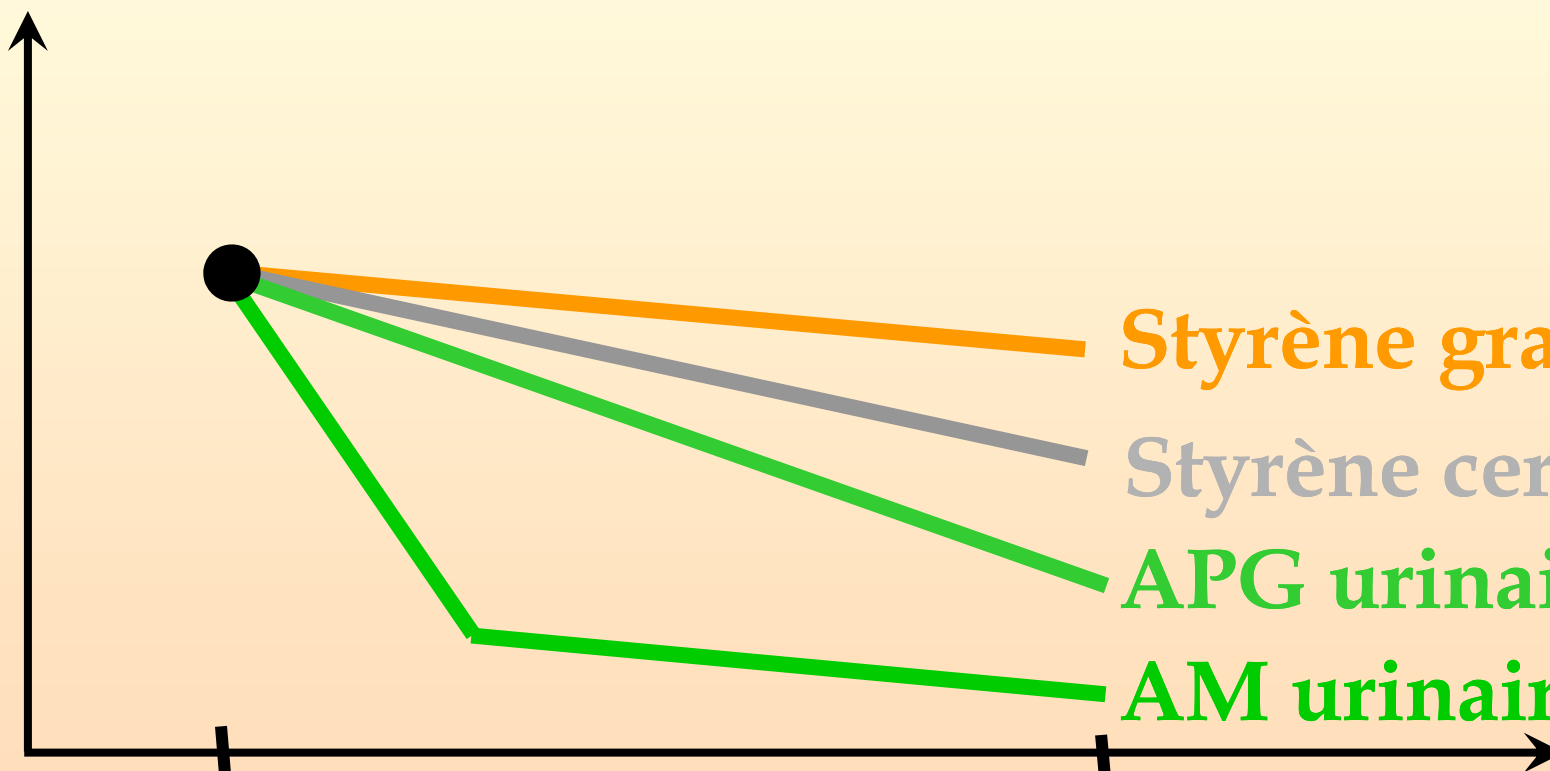


Acide
mandélique
AM
Acide Phényl
Glyoxylique
APG

AM, APG,
Styrène

Elimination du styrène

taux



Styrène graisse

Styrène cerveau

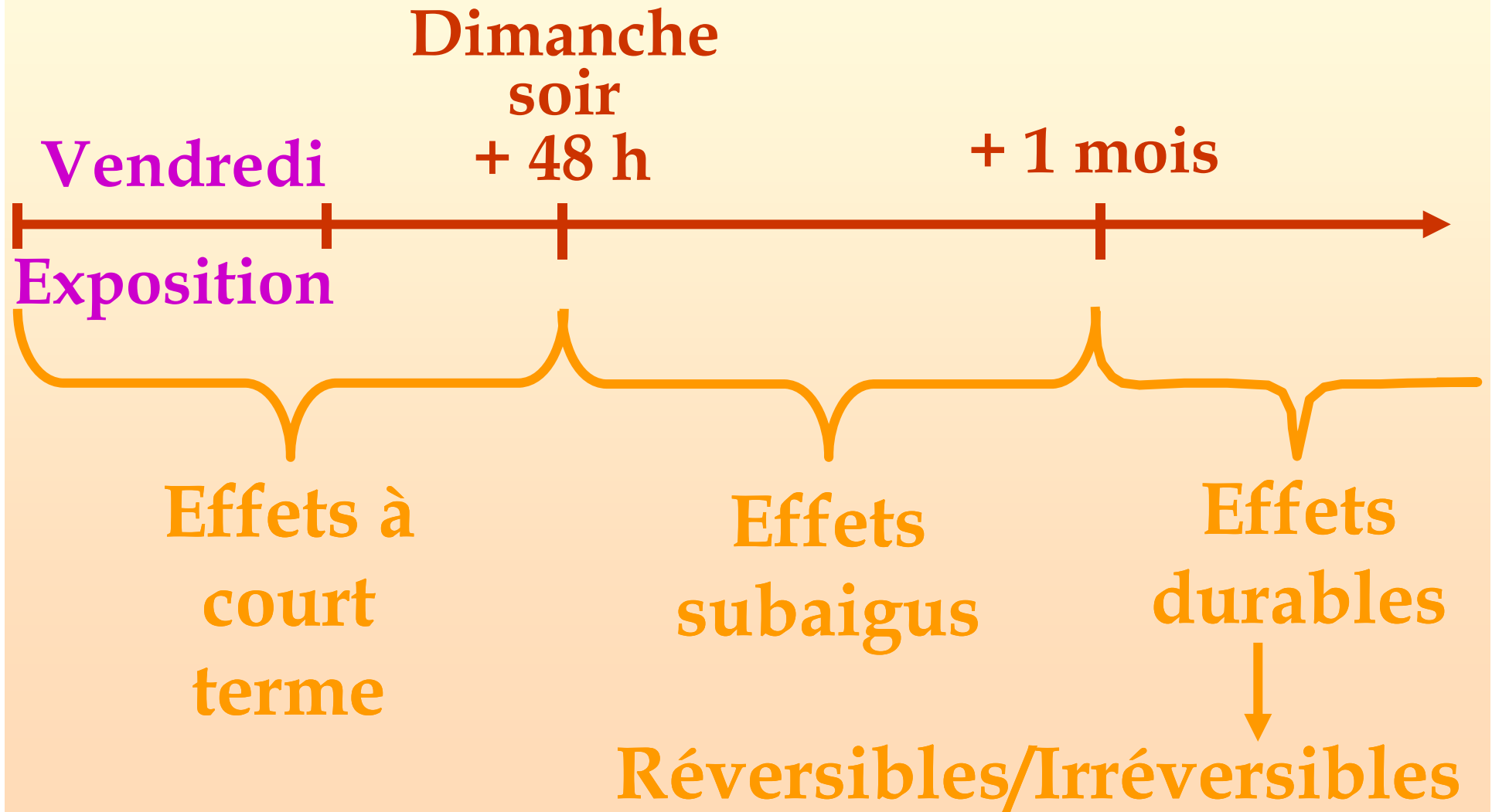
APG urinaire

AM urinaire

Vendredi
soir

Lundi
matin

Effets des solvants



Intoxication aiguë : effets à CT

Conditions	Symptômes	Pronostic après la fin de l'exposition
Intoxication aiguë	Vertiges, ivresse, troubles de l'équilibre et de la coordination	Réversible
Encéphalopathie toxique aiguë	Emoussement des facultés, coma, convulsions potentiellement mortelles	Déficits irréversibles fréquents

Classification de Raleigh (1985)

Intoxication chronique : effets durables

Sévérité de l'atteinte	WHO' Nordic Council Working Group Juin 1985	Raleigh International Solvent Workshop Octobre 1985	Fonctions du système nerveux central atteintes/réversibilité
Modeste	Syndrome psycho-organique	Type 1 : Symptômes seuls	Conservées Réversibilité totale
Modérée	Encéphalopathie toxique modérée	Type 2a : Troubles de la personnalité ou de l'humeur (irritabilité)	Conservées Réversibilité presque totale
		Type 2b : Atteintes neuro-comportementales	Atteinte modérée des fonctions cognitives (mémoire à court terme, attention, apprentissage, etc.) Réversibilité partielle
Sévère	Encéphalopathie toxique chronique sévère	Type 3 : Démence	Troubles fonctionnels sévères /atteintes neurophysiologiques et neuroradiologiques Irréversibilité

Des atteintes neuro-comportementales aux atteintes cognitives

- De nouveaux tests psycho-cognitifs montrent déficits plus ciblés
 - perturbation de la mémoire de travail (Akila R, 2006)

Autres effets neurologiques des solvants

- Démences dégénératives

- Alzheimer (AD) ?

- Santibanez M et al. 2007 : revue sur 11 études
2 sont positives : association exposition/AD
1 étude prospective de haute qualité négative

- Parkinson ?

- Dick FD et al. 2007. Etude cas-témoin (959 cas/
1989 témoins)
 - Association avec les pesticides
 - Pas d'association avec les solvants
- Gash et al. 2007
 - Cluster de 30 salariés avec parkinson : association avec trichloroéthylène (facteur de confusion : manganèse) et étude animale positive

Autres effets neurologiques des solvants

- Tumeurs cérébrales ?
 - Clapp RW 2006 : ratios de mortalité proportionnels plus élevés pour décès par cancer du SNC chez 31 941 employés US d'une usine de fabrication de computers décédés
 - Gary M et al 2008 : dans une usine de construction aéronautique excès de mortalité par tumeur maligne du cerveau
- Scléroses (SEP, SLA ...) ?

**Surveillance des salariés
exposés aux solvants
éviter la survenue de
l'encéphalopathie
chronique ou en faire le
diagnostic au stade le
plus précoce encore
réversible**

Surveillance de l'exposition

- Identification des activités polluantes
- Mesures
 - d'ambiance
 - individuelles (badges)
 - Biomonitoring si possible
- Mesures de prévention (collectives, organisationnelles, individuelles)
- Evaluations répétées

Surveillance renforcée

- Interview

- Dépister les fragilités individuelles

- Antécédents médicaux : traumatismes crâniens, épilepsie, AVC, tumeurs, SEP, etc.
- Habitudes de vie : alcool, troubles du sommeil, médicaments psycho-actifs, etc.

- Repérer les signes ébrieux de fin de journée

- Et les symptômes liés à l'intoxication chronique

- Irritabilité, déficits mnésiques, asthénie, céphalées, troubles du sommeil, idées dépressives, etc.
- éventuellement auprès de l'entourage
- Évolution pendant les vacances et au retour au travail

- Auto-questionnaire de symptômes EUROQUEST * et **
- Test de vision des couleurs (D. Lanthony 15 hue)*

* Falcy M, Chouanière D. Modifications du tableau n° 84 « Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel » et commentaires. Décret n°2007-457 du 25 mars 2007 révisant et complétant les tableaux de maladies professionnelles annexés au livre IV du Code de la Sécurité Sociale. Documents pour le médecin du travail, 2ème trimestre 2007, 110, 265-276, TK 20

** Chouanière D, Cassitto MG, Spurgeon A, Verdier A, Gilioli R. An international questionnaire to explore neurotoxic symptoms. Environmental Research, 1997, 73, 70-72

** Rouch I, Wild P, Fontana JM, Chouanière D. Evaluation of the French version of EUROQUEST: a questionnaire for neurotoxic symptoms. Neurotoxicology, 2003, 24, 541-546

EUROQUEST : 83 symptômes

- liés à l'exposition chronique
 - systèmes nerveux (Rubrique I)
 - Périphérique, cérébelleux, neurosensoriel, sympathique et parasympathique
 - système nerveux central (Rubrique III) :
 - de la sphère affective : irritabilité, dépression ...
 - de la sphère cognitive : mémoire, attention ...
- liés à l'exposition aiguë (Rubrique II)
- relatifs aux facteurs confondants
 - sensibilité à l'environnement (Rubrique IV),
 - anxiété (Rubrique V),
 - autoévaluation de santé et qualité de vie (Rubrique VI)

EUROQUEST

- À faire passer en dehors d'une exposition aigue
- 15 minutes
- dans une atmosphère calme
- Exclut les salariés peu scolarisés

- Permet de suivre depuis l'embauche l'évolution des 11 scores
 - Symptômes neurologiques, psychosomatiques, troubles de l'humeur, de la mémoire, de la concentration, du sommeil, fatigue, symptômes aigus, hypersensibilité à l'environnement, anxiété, santé et qualité de vie
 - Si aggravation discuter avec le salarié des raisons non professionnelles (dépression liée à un événement de vie difficile, maladie, etc.)

EUROQUEST

- Résultats de l'étude Kaukiainen A et al. 2009
 - Les répondants avec des scores de symptômes élevés sont plus exposés que les scores bas ($p < 0.001$)

Test 15 hue désaturé de Lanthony

- Test de dépistage de toutes les dyschromatopsies (jaune/bleu)
- Classement de 15 pastilles de couleur pastel par ordre de proximité colorée
- En mono puis binoculaire
- Sous éclairage standardisé (lampe spéciale et intensité 1000 lux)
- Rapide (1-3 mn par œil) et sensible

Diagnostic clinique des affections neurologiques dus aux solvants

Comment diagnostiquer ?

- Une première étude* menée auprès de 25 centres hospitaliers européens : quels examens neurologiques et tests psychologiques pratiquer pour établir un diagnostic ? (* Van der Hoeck JAF et al., Occup. Environ. Med., 2001, 58, 382-385)
- Groupe européen de réflexion sur les critères diagnostiques des encéphalopathies liés aux solvants (séminaire Amsterdam 14-15/9/2007)

Comment diagnostiquer ?

- **Interview**

- Antécédents médicaux ...
- Habitudes de vie : alcool, troubles du sommeil, médicaments, etc.
- Histoire de la maladie : date d'apparition des symptômes par rapport à l'exposition, évolution après cessation de l'exposition (vacances ou si retrait définitif)
- Antécédents professionnels (signes d'intoxication aiguë en fin de journée)
- Recherche de symptômes notamment auprès de l'entourage : irritabilité et déficits mnésiques

Comment diagnostiquer ?

- Evaluation rétrospective de l'exposition
 - Identification des solvants
 - Durée d'exposition pour chaque solvant (10 ans, 5 ans)
 - Evaluation des niveaux passés
 - Sur des données existantes
 - Estimation (Colchic, avis d'experts)

Comment diagnostiquer ?

- Examens spécialisés
 - Exploration neuropsychologique
 - Examen neurologique clinique
 - Examens complémentaires neurologiques, ophtalmologiques, ORL, etc.

Tests neuropsychologiques

- Demander un bilan neuropsychologique
 - de détection de déficits cognitifs précoces
 - Mémoire, attention, vitesse de réaction, apprentissage, dextérité, organisation visuospatiale (tableau MP 84)
 - En dehors d'une exposition aigue
 - Incluant des tests de personnalité
- à répéter dans le temps (Osterberg, 2000)

Tests neuropsychologiques

- Batterie neuropsychologique de référence d'Halstead-Reitan (1947)
 - 10 tests moteurs et perceptifs (finger tapping, dynamomètre, etc...)
 - WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised) explore les fonctions cognitives
 - Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)

Examens complémentaires

- SNP : VCN, électromyographie, sensibilité périphérique
- Système cérébelleux : tests vestibulaires
- Batterie visuelle (vision des couleurs, des contrastes), auditive, pour l'odorat ...
- Neuroendocrinologie : atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Système autonome : espace R-R de l'ECG, ...
- Imagerie médicale : scanner, IRM, TEM, TEP, débit sanguin

Examens complémentaires

- **IRM (Keski-Santti et al., 2009)**
 - atrophie cérébrale et cérébelleuse légère en cas d'encéphalopathie chronique
 - corrélée avec la durée d'exposition
- **TEM (Tomographie d'Emission Monophotonique) (Visser I et al., 2008)**
 - perturbations dans le circuit fronto-striato-thalamique
 - corrélées
 - aux explorations neuropsychologiques (vitesse de réaction et attention)
 - importance de l'exposition

Diagnostic différentiel

- Encéphalopathie toxique (alcool, CO...)
- Dépression
- Atteintes neurologiques (traumatisme crânien, hémorragie cérébrale, tumeur, maladie vasculaire cérébrale, maladie psychiatrique grave préexistante à l'exposition ou associée à l'exposition...)

Rôle médecin du travail

- **Surveillance**
 - Interview, Euroquest, test vision couleurs
- **Dépistage**
 - Indication de tests neuropsychologiques
 - Sensibilisation des neuropsychologues
- **Diagnostic**
 - Evaluation du risque
 - Sensibilisation des médecins et neurologues (explorations complémentaires)
- **Aide au dossier de réparation**

Réparation atteintes durables : tableau 84 (2007)

- Au moins 10 ans d'exposition
- Encéphalopathies
 - de stade 2 et 3
 - Altérations des 3 fonctions cognitives sur 6 à explorer
 - Confirmées après 6 mois sans exposition
 - Après exclusion de l'encéphalopathie alcoolique

Quoi de neuf en NT

- Les nouveaux produits : nanoparticules ?
- Nouveaux tests psycho-cognitifs ciblés
- Neuroimagerie
 - confirme les déficits cognitifs
 - les corrèlent à l'exposition
- Pathologies plus étudiées : tumeurs, Alzheimer, Parkinson, etc.
- Guidelines pour le dépistage et le diagnostic

Depuis 1991 neurotoxicologie d'équipe ...

- **Collègues étrangers**

- J Hooisma (Pays-Bas) †, R Letz (USA)
MA Boillat (Suisse) , A Iregren (Suède),
MG Cassitto (Italie), etc.

- **Collègues INRS ou qui y sont passés**

- Pascal Wild, JM Fontana, M Grzebyk,
V Demange, I Rouch, A Boulétreau,
P Campo, etc.

Merci de votre attention