

Toxicité neurologique centrale des solvants organiques

Toxicité des solvants

- Lipophilie = propriété physique commune
 - ⇒ bonne absorption
 - quelle que soit la voie considérée (déterminée par la volatilité et les conditions d'utilisation)
 - ⇒ irritation
 - ⇒ neurotoxicité centrale

Effets neurotoxiques aigus

- Exposition aiguë aux solvants organiques
 - ⇒ dépression du système nerveux central
 - quel que soit le solvant organique
 - quelle que soit l'espèce
 - ce n'est pas un effet spécifique des solvants
 - nombreuses données expérimentales, cliniques et épidémiologiques

Effets neurotoxiques aigus

- Données expérimentales chez l'animal
 - d'abord
 - augmentation activité psychomotrice,
 - altération des performances dans nombreux tests neuro-comportementaux
 - puis
 - troubles de l'équilibre,
 - diminution activité motrice,
 - diminution perceptions sensorielles,
 - coma

Effets neurotoxiques aigus

- Chez des volontaires sains
 - altérations des performances dans divers tests psychométriques
 - allongement temps de réaction,
 - troubles de la dextérité et de la coordination,
 - altération de l'attention et de la vigilance,
 - troubles de la mémoire immédiate...
 - potentiellement responsables d'accidents, en milieu de travail

Effets neurotoxiques aigus

- Cas rapportés
 - très nombreuses observations publiées
 - sensation d'ébriété,
 - nausées,
 - céphalées,
 - sensations vertigineuses,
 - levée d'inhibition,
 - confusion, agitation,
 - troubles de l'équilibre,
 - coma.
 - durée dépend de la toxicocinétique du solvant

Effets neurotoxiques aigus

- Mécanismes
 - imparfaitement compris
 - augmentation de la fluidité des membranes neuronales,
 - altérations fonctionnelles des lipoprotéines membranaires
 - récepteurs à la dopamine
 - récepteurs au GABA
 - récepteurs de certains acides aminés neuroexcitateurs

Effets neurotoxiques aigus

- Indemnisation

- accidents du travail

- TRG 84, en cas du dépassement du délai de 48 heures

TRG 84 - A

- Dermites, conjonctivites irritatives
 - Délai de prise en charge : 7 jours
- Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané
 - Délai de prise en charge: 15 jours
- Syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma
 - Délai de prise en charge : 7 jours

Encéphalopathie chronique et troubles mentaux organiques

- Nombreuses polémiques au cours des trois dernières décennies du fait :
 - de l'inadéquation des données expérimentales,
 - des insuffisances méthodologiques de nombreuses études épidémiologiques publiées.

Neurotoxicité chronique chez l'animal

- Peu d'études
- Durées d'exposition trop brèves
- Techniques d'observation des effets neurotoxiques
 - trop grossières (clinique, anatomopathologie)
 - ou d'interprétation difficile (altérations équilibres biochimiques au niveau du SNC)

Neurotoxicité chronique chez l'animal

- Troubles du comportement persistants,
 - après exposition à de fortes concentrations de solvants,
 - mais également études négatives.

Neurotoxicité chronique chez l'animal

- Globalement :
 - preuves limitées d'effets neurotoxiques centraux persistants après expositions répétées à de fortes doses de solvants organiques
 - données insuffisantes pour permettre l'évaluation des effets neurotoxiques de l'exposition répétée à de faibles doses de solvants organiques.

Effets neurotoxiques rapportés chez les sniffers de solvants

- Assez nombreuses publications rapportant :
 - cas sporadiques ou séries de cas
 - de démence ou de détérioration intellectuelle
 - souvent accompagnées de signes d 'atteinte cérébelleuse
 - chez individus jeunes sans autre facteur de risque

Encéphalopathie des sniffers

- Toujours secondaire à
 - prise massive (au moins un conditionnement/j)
 - pendant plusieurs années
 - au moins 2 ans et généralement 10 à 15 ans
 - symptomatologie reproductible,
 - atrophie corticale et cérébelleuse
 - stabilisation, parfois régression partielle à l'arrêt de l'exposition

En milieu professionnel

- Nombreux cas d'encéphalopathie rapportés
 - 1^{ers} cas avec sulfure de carbone (Delpech, 1856)
 - puis avec nombreux solvants
 - généralement chez des travailleurs exposés
 - pendant de longues périodes (> 10 ans)
 - à de fortes concentrations de solvants (> VME)

En milieu professionnel

- Études épidémiologiques
 - principalement études transversales,
 - quelques études cas-témoin et de cohortes
 - moyens :
 - plaintes collectées par questionnaire standardisé,
 - examen clinique,
 - tests psychométriques, tests de personnalité,
 - examens électrophysiologiques (EEG, PE),
 - examen de la vision des couleurs
 - imagerie cérébrale...

En milieu professionnel

- Études épidémiologiques
 - nombreuses critiques méthodologiques
 - évaluation grossière de l'exposition
 - ⇒ recherche d'une relation dose-effet impossible
 - pas de prise en compte de la variabilité de l'exposition (pics)
 - études de groupes hétérogènes
 - tant du point de vue de la durée que de l'intensité de l'exposition
 - inclusion d'individus exposés pendant des périodes trop brèves
- ⇒ *risque de faux négatifs*

En milieu professionnel

- Études épidémiologiques
 - nombreuses critiques méthodologiques
 - réalisation de l'examen clinique et des examens complémentaires trop peu de temps après l'arrêt de l'exposition ou intervalle libre inconnu
 - \Rightarrow impossible de faire les parts des effets aigus et chroniques
 - \Rightarrow *risque de faux positifs*

En milieu professionnel

- Études épidémiologiques
 - nombreuses critiques méthodologiques
 - au début, absence de standardisation des examens pratiqués (questionnaires, tests psychométriques...)
 - \Rightarrow pas de comparaison possible des études entre elles
 - initialement, pas de critères diagnostic précis
 - 1985 : propositions OMS et neurologues nord-américains (Raleigh)
 - depuis utilisées dans la plupart des publications

Classifications des troubles mentaux organiques

WHO / Nordic Council of Ministers working group, Copenhagen, 1985 ⁷⁰		International solvent workshop, Raleigh, Caroline du Nord, 1985 ⁸⁵	
Type de troubles mentaux organiques	Manifestations cliniques	Stade de l'encéphalopathie	Manifestations cliniques
1 Syndrome neurasthénique (Organic affective syndrome)	Dépression, irritabilité, désinvestissement des activités quotidiennes. Réversibles	1 : Symptomatologie seulement subjective	Fatigabilité accrue, difficultés mnésiques et de concentration, tendance dépressive. Ces symptômes sont réversibles à l'arrêt de l'exposition et il n'y a pas de signe objectif d'atteinte neurologique centrale
2 Syndrome dysphorique (Mild chronic encephalopathy)	Asthénie, troubles de l'humeur, de la mémoire et de l'attention Les tests psychométriques montrent un allongement des temps de réaction, des troubles de l'attention, de la dextérité et de la mémoire à court terme ; d'autres anomalies sont possibles Réversibilité incertaine	2A : Troubles permanents de l'humeur et de la personnalité	Asthénie, hyperémotivité, irritabilité, impulsivité, démotivation
3 Syndrome démentiel (Severe chronic toxic encephalopathy)	Détérioration intellectuelle suffisante pour interférer avec la vie sociale et professionnelle : troubles mnésiques graves, diminution des capacités d'abstraction et de jugement, altération de la personnalité. La détérioration intellectuelle est objectivable et mesurable par des tests psychométriques. Il existe également des anomalies des examens électrophysiologiques, voire de l'imagerie cérébrale. Troubles habituellement irréversibles	2B : Détérioration intellectuelle	Difficultés mnésiques et de concentration, diminution des capacités d'apprentissage, objectivées par tests psychométriques. Des signes neurologiques déficitaires peuvent également être présents. La réversibilité de ces troubles est incertaine.
		3 : Démence	Importante détérioration intellectuelle qui peut s'accompagner d'autres signes neurologiques déficitaires et d'anomalies neuroradiologiques. Troubles irréversibles ou incomplètement réversibles à l'arrêt de l'exposition.

En milieu professionnel

- Études épidémiologiques
 - nombreuses critiques méthodologiques
 - absence de prise en compte de facteurs de confusion
 - âge des individus
 - » influe sur résultats des tests et lié à la durée d'exposition
 - maladie neurologique préexistante
 - consommation d'alcool
 - » neurotoxique et consommation peut être liée à exposition professionnelle aux solvants
 - \Rightarrow *risque de faux positifs*

En milieu professionnel

- Études épidémiologiques
 - nombreuses critiques méthodologiques
 - absence de prise en compte de facteurs de confusion
 - prise de médicaments ou de drogues actifs sur SNC ou neurotoxiques
 - nuisances professionnelles neurotoxiques associées (métaux)
 - performances intellectuelles initiales
 - » inconstamment prises en compte
 - » généralement appréciées par performances verbales
 - » mais cet ajustement est également critiquable

En milieu professionnel

- Globalement,
 - données cliniques et épidémiologiques
 - établissent qu'une encéphalopathie se traduisant par une détérioration intellectuelle, des troubles de l'humeur, de la personnalité et du comportement
 - peut résulter d'une exposition forte et prolongée à des solvants organiques :
 - prolongée : généralement > 10 ans
 - forte :
 - > VME pour exposition à un seul solvant
 - somme des rapports concentrations mesurées/VME > 1 pour mélanges de solvants

En milieu professionnel

- Il n'y a pas de preuve suffisante que l'exposition répétée à de faibles doses de solvants (< valeurs limites) puisse être à l'origine de troubles mentaux organiques mais
 - mauvaise évaluation de l'intensité et de la durée de l'exposition dans de nombreuses études
 - \Rightarrow *risque de faux négatifs*
 - allongement des temps de réaction et diminution de la mémoire à court-terme, dose dépendants, y compris aux faibles doses, dans plusieurs études
 - en faveur d'un effet aux faibles doses,
 - mais de trop faible amplitude pour être décelable au niveau individuel

Troubles mentaux organiques

- Peuvent résulter d'une exposition professionnelle à des solvants organiques
 - si elle est forte
 - dépassement des valeurs limites atmosphériques ou biologiques
 - prise en compte de l'effet additif, en cas d'exposition à des mélanges
 - si elle est prolongée
 - généralement, au moins égale à 10 ans

Troubles mentaux organiques

- Premières manifestations
 - plaintes subjectives non spécifiques :
 - asthénie, fatigabilité, difficultés mnésiques et de concentration, hyperémotivité, irritabilité, idées dépressives, troubles du sommeil, plaintes psychosomatiques (céphalées, paresthésies...), diminution de la libido, activation ou réactivation de traits névrotiques ou psychotiques...

Troubles mentaux organiques

- Si l'exposition aux solvants est poursuivie :
 - détérioration intellectuelle interférant avec la vie socio-professionnelle
 - troubles graves de l'affectivité et de la personnalité
 - parfois, signes déficitaires focalisés, en particulier syndrome cérébelleux.

Troubles mentaux organiques

- Examen clinique longtemps normal
- Certains tests psychométriques précocement altérés
 - fonctions psychomotrices
 - mémoire à court terme,
 - capacités d'apprentissage,
 - attention,
 - parfois, capacités visuo-spatiales et dextérité
- Compréhension verbale longtemps conservée
- Tests de personnalité montrent anomalies
 - dépendantes de la personnalité de l'intéressé

Troubles mentaux organiques

- Autres examens complémentaires
 - Vision des couleurs :
 - anomalies dans l'axe jaune-bleu, mais altérations semblables en cas d'exposition aiguë
 - Troubles de la vision des contrastes
 - EEG
 - tracé sur papier de peu d'intérêt
 - selon certains auteurs, anomalies précoces décelables par EEG numérisé

Troubles mentaux organiques

- Autres examens complémentaires
 - PES et PEV
 - allongement des temps de conduction centrale
 - Potentiels évoqués cognitifs
 - diminution amplitude P300
 - allongement latence P300 ?
 - Débits sanguins cérébraux
 - diminution des débits prédominant dans régions fronto-pariétales
 - pas assez discriminant pour diagnostic individuel

Troubles mentaux organiques

- Autres examens complémentaires
 - Tomodensitométrie et IRM cérébrales
 - anomalies tardives
 - atrophie corticale cérébrale et parfois, cérébelleuse

Troubles mentaux organiques

- Critères diagnostiques et évaluation de la gravité :
 - propositions OMS et Raleigh (1985)
 - très voisines
 - en Europe, grille OMS, la plus utilisée

Grille OMS

- *Stade 1 : syndrome neurasthénique*
 - dépression, irritabilité, désinvestissement des activités quotidiennes
 - réversible
- *Stade 2 : syndrome dysphorique*
 - asthénie, troubles de l'humeur, de la mémoire et de l'attention.
 - allongement des temps de réaction , troubles de l'attention, de la dextérité et de la mémoire à court terme aux tests psychométriques.
 - autres anomalies possibles
 - réversibilité incertaine

Grille OMS

- *Stade 3 : Syndrome démentiel*
 - détérioration intellectuelle interférant avec la vie sociale et professionnelle : troubles mnésiques graves, diminution des capacités d'abstraction et de jugement, altération de la personnalité
 - détérioration intellectuelle objectivable par des tests psychométriques
 - anomalies des examens électrophysiologiques, voire de l'imagerie cérébrale
 - troubles habituellement irréversibles

Troubles mentaux organiques

- Évolution
 - aggravation progressive, si l'exposition est poursuivie
 - si l'exposition est arrêtée
 - diminution des plaintes subjectives
 - amélioration inconstante des tests psychométriques
 - pas d'aggravation

Diagnostic

- Deux étapes :
 - affirmer l'existence de troubles cognitifs
 - établir la responsabilité de l'exposition professionnelle à des solvants organiques

Affirmer l'existence de troubles cognitifs

- Travailleur exposé à des solvants organiques
- Avec au moins 4 des plaintes suivantes
 - asthénie et/ou grande fatigabilité
 - céphalées fréquentes
 - difficultés mnésiques
 - difficultés de concentration
 - diminution de la libido
 - hyperémotivité
 - idées dépressives
 - irritabilité
 - troubles du sommeil (insomnie, hypersomnie, cauchemars)

Affirmer l'existence de troubles cognitifs

- Tests psychométriques
 - administrés par un praticien entraîné
 - utilisation d'une batterie de tests standardisés
 - recherche
 - d'un ralentissement psychomoteur
 - de troubles de la mémoire immédiate
 - de troubles de l'organisation visuo-spatiale,
 - de troubles de la dextérité
 - d'une altération des fonctions exécutives
 - de troubles de l'attention

Affirmer l'existence de troubles cognitifs

- Autres examens complémentaires
 - vision des couleurs
 - vision des contrastes
 - PES, PEV
 - potentiels évoqués cognitifs
- Anomalies conforteraient diagnostic, mais leur absence ne permettrait pas de l'éliminer

Diagnostic causal

- Seulement si anomalies des tests psychométriques
- Deux étapes :
 - diagnostic différentiel : éliminer une autre cause
 - diagnostic positif : rechercher des arguments en faveur de la responsabilité de l'exposition professionnelle aux solvants

Diagnostic différentiel

- traumatisme crânien, hémorragie cérébrale, tumeur, hydrocéphalie
- encéphalopathie infectieuse (bactérienne, virale ou à prions)
- maladie génétique
- maladie auto-immune
- encéphalopathie métabolique, carencielle ou endocrinienne
- encéphalopathie toxique (alcool, CO...)
- maladie dégénérative
- maladie vasculaire cérébrale
- maladie psychiatrique grave préexistant à l'exposition

Arguments en faveur de la responsabilité des solvants

- Exposition forte
 - dépassement des valeurs limites des indicateurs d'exposition
 - tenir compte de l'additivité des effets en cas d'exposition à des mélanges
 - mais données souvent manquantes
 - exposition prolongée
 - > 10 ans, sauf si preuves d'exposition massive
 - absence d'aggravation à l'arrêt de l'exposition
 - prévoir contrôle des tests psychométriques, 6 mois après l'éviction

Indemnisation

- Troubles cognitifs induits par l'exposition professionnelle à des solvants organiques indemnisables :
 - depuis 1948, en Finlande
 - depuis 1970, en Norvège
 - depuis 1976, en Suède
 - depuis 1978, au Danemark,
 - depuis 1981, en Suisse,
 - depuis 1997, en Allemagne,
 - depuis 1998, en Autriche et en Belgique

Indemnisation

- Dans la plupart des pays :
 - la confirmation des troubles par des tests psychométriques est exigée
 - une durée minimale d'exposition au risque est nécessaire
 - elle est de 10 ans en Allemagne, Belgique, Finlande, Suède et Suisse
 - elle est de 6 ans au Danemark
 - certains pays demandent que l'exposition aux solvants soit de « forte intensité »

Tableau 84 - B

- Encéphalopathie caractérisée par des altérations des fonctions cognitives, constituées par au moins 3 des anomalies suivantes :
 - Ralentissement psychomoteur,
 - Troubles de la dextérité
 - Troubles de la mémoire,
 - Troubles de l'organisation visuospatiale
 - Troubles des fonctions exécutives,
 - Troubles de l'attention
- Ne s'aggravant pas après cessation de l'exposition au risque

Tableau 84 - B

- Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi,
 - Après exclusion des troubles cognitifs liés à la maladie alcoolique
 - Par des tests psychométriques
 - Et confirmé par la répétition de ces tests, au moins 6 mois plus tard et après au moins 6 mois sans exposition au risque
- Délai de prise en charge : 1 an
 - Sous réserve d'une durée d'exposition d'au moins 10 ans
- Liste limitative de travaux
 - Mais recensant toutes les utilisations de préparations solvantées