

Effets de l'environnement sur divers organes et systèmes

Jean-Louis Benedetti*, Pierre L. Auger, Denise Phaneuf, Onil Samuel, Bénédicte Stengel

La référence bibliographique de ce document se lit comme suit:

Benedetti J-L, Auger P L, Phaneuf D, Samuel O, Stengel B (2003)

Effets de l'environnement sur divers organes et systèmes. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 747-777.

Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly É, rédacteurs.

Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris

Note : Ce manuel a été publié en 2003. Les connaissances ont pu évoluer de façon importante depuis sa publication.

Effets de l'environnement sur divers organes et systèmes

Jean-Louis Benedetti*, Pierre L. Auger, Denise Phaneuf,
Onil Samuel, Bénédicte Stengel

1. Effets de l'environnement sur le rein

- 1.1 Introduction
- 1.2 Lésions glomérulaires d'origine toxique environnementale
- 1.3 Lésions tubulointerstitielles d'origine toxique environnementale
- 1.4 Diagnostic précoce et prévention

2. Effets de l'environnement sur la peau

- 2.1 Introduction
- 2.2 Dermatitis de contact
- 2.3 Phototoxicité et photoallergie
- 2.4 Acné chlorique
- 2.5 Altérations pigmentaires
- 2.6 Urticaire

3. Effets de l'environnement sur le système sanguin

4. Effets de l'environnement sur l'œil

5. Effets de l'environnement sur le foie

1. EFFETS DE L'ENVIRONNEMENT SUR LE REIN

(Bénédicté Stengel)

1.1 Introduction

Les reins sont particulièrement sensibles à l'action des xénobiotiques, qu'il s'agisse de médicaments ou de toxiques, dont ils constituent la principale voie d'excrétion. En Europe et au Canada, où l'incidence de l'insuffisance rénale terminale est de l'ordre de 140 par million d'habitants, seuls 2 % des cas (sauf en Belgique et en Suède, 12 %) sont actuellement attribués à des toxiques, en majorité aux analgésiques (Brunner et Schwood, 1994; Michielsen et De Schepper, 2001). Cependant, près de 50 % de ces cas d'insuffisance rénale sont d'étiologie inconnue, donc il est vraisemblable que ce risque est sous-estimé.

Dans l'environnement, de très nombreuses substances, au premier rang desquelles des métaux, des hydrocarbures volatils et des toxiques d'origine végétale ont été formellement reconnus comme néphrotoxiques sur la base d'études expérimentales et d'observations cliniques de cas d'intoxication aiguë. En revanche, l'effet sur le rein de l'exposition chronique à ces mêmes substances est moins connu, l'essentiel des informations disponibles provenant d'enquêtes en milieu industriel où les expositions sont plus facilement cernées et plus intenses que dans l'environnement général (De Broe et coll., 1998).

La néphrotoxicité peut être définie comme l'ensemble des altérations rénales fonctionnelles ou structurelles, directement ou indirectement induites par des agents chimiques (ou leurs métabolites) absorbés dans l'organisme (WHO, 1991a). Ces altérations intéressent principalement le tubule rénal et l'interstitium, plus rarement le glomérule; elles peuvent être transitoires ou permanentes. Elles n'ont aucun caractère spécifique, et les néphropathies toxiques ne diffèrent en rien des néphropathies dites idiopathiques. On distingue classiquement les lésions glomérulaires des lésions tubulointerstitielles et les mécanismes de toxicité directe des mécanismes indirects de type immunologique. Il faut noter qu'un même toxique, le mercure entre autres, peut causer divers types de lésions rénales selon sa forme chimique et selon la susceptibilité de l'hôte.

1.2 Lésions glomérulaires d'origine toxique environnementale

Les lésions glomérulaires toxiques sont essentiellement de type immunologique. Elles se caractérisent par le fait qu'elles atteignent seulement un petit nombre de sujets, ne dépendent pas de la dose et sont, le plus souvent, réversibles à l'arrêt de l'exposition. Les mécanismes physiopathologiques en cause sont encore mal connus, mais la susceptibilité génétique joue certainement un rôle fondamental. Les trois principaux types de néphropathies glomérulaires d'origine immune associés à des toxiques sont la glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire, la glomérulopathie extramembraneuse et le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (Abbate et coll., 1993).

Parmi les toxiques de l'environnement, il faut distinguer ceux pour lesquels l'association est bien établie, ce qui est actuellement le seul fait des sels de mercure chez l'homme (WHO, 1991b) de ceux pour lesquels elle est moins démontrée tels que les hydrocarbures volatils et la silice. En ce qui concerne les hydrocarbures, des cas de glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire ont été décrits après des expositions intenses à divers solvants organiques. Plusieurs études épidémiologiques ont par ailleurs montré un excès de risque de néphropathie glomérulaire chronique, de tout type histologique, y compris diabétique chez les sujets régulièrement exposés à des solvants pendant leur travail ou leurs loisirs (Ravnskov, 2000). Dans certaines études, le risque paraît limité aux cas en insuffisance rénale, suggérant une influence des solvants sur la progression de ces néphropathies plutôt que dans leur survenue (Stengel et coll., 1995). Il est en revanche difficile d'incriminer une famille de solvants en particulier. Concernant la silice, divers types de glomérulonéphrites immunes, dont certaines associées à une maladie systémique (De Broe et coll., 1998), ont été rapportés, et un excès de risque d'insuffisance rénale terminale par néphropathie glomérulaire a été observé dans une cohorte de mineurs d'or (Calvert et coll., 1997).

1.3 Lésions tubulointerstitielles d'origine toxique environnementale

Lésions tubulaires aiguës

Les lésions tubulaires par toxicité directe dépendent de la dose et varient d'une simple altération fonctionnelle ou structurelle minime à la nécrose tubulaire avec insuffisance rénale aiguë. La nécrose tubulaire par intoxication aiguë d'origine environnementale est un événement rare, les cas survenant dans un contexte accidentel ou volontaire (toxicomanie, suicide). Les métaux lourds (Wedeen, 1992), certains solvants (Elfarra, 1993), le paraquat et des champignons sont les plus fréquemment incriminés (tableau 29.1). La dialyse a transformé le pronostic de ces insuffisances rénales aiguës, mais la récupération peut être incomplète et laisser une néphrite interstitielle qui évolue vers l'insuffisance rénale chronique. L'intoxication aiguë ou subaiguë par le plomb, le cadmium et le méthanol peut induire un dysfonctionnement tubulaire qui prédomine au niveau proximal. Cette atteinte tubulaire proximale peut être isolée ou s'intégrer dans un syndrome de Fanconi. Le toluène a la particularité de provoquer également des lésions au tube distal (Kamijima et coll., 1994).

Néphrite tubulointerstitielle chronique

Les néphropathies tubulointerstitielles chroniques constituent un groupe hétérogène ayant pour point commun des lésions prédominant dans le tissu interstitiel. Environ un tiers d'entre elles serait d'origine toxique, la principale cause étant l'abus d'analgésiques. Elles peuvent survenir au décours d'une intoxication aiguë ou subaiguë ou s'installer à bas bruit, la maladie étant découverte au stade de l'insuffisance rénale chronique. Toute la difficulté est alors d'évoquer et de confirmer l'étiologie toxique en l'absence de signes spécifiques chez un malade dont l'exposition est méconnue ou ancienne. Les métaux lourds (plomb, cadmium, mercure, uranium, arsenic, chrome) sont la principale cause de ce type de néphropathie, les deux premiers ayant été les plus largement étudiés (Wedeen, 1991 et 1992; WHO, 1992; WHO, 1995). Dans le cas du plomb, la néphrite interstitielle progresse lentement, souvent sans aucun signe d'intoxication aiguë. L'insuffisance rénale chronique apparaît après plusieurs années d'exposition, lorsque

le plomb sanguin excède 60 µg/L (2,89 µmol/L) et est typiquement associée à une hypertension artérielle ou à une goutte (Loghman-Adham, 1997). À ce stade, le diagnostic étiologique est au mieux réalisé par la mesure du plomb osseux tibial par fluorescence aux rayons X. En dépit de réductions importantes des sources d'exposition environnementale, le plomb reste un problème majeur de santé publique, en particulier chez l'enfant. Dans la population générale, il est associé à une détérioration de la fonction rénale et prédisposerait également à l'hypertension artérielle (Kim et coll., 1996).

L'intoxication chronique par le cadmium se manifeste principalement par une protéinurie de faible poids moléculaire dose-dépendante dans la population générale comme chez les travailleurs exposés (Järup et coll., 1998). La protéinurie est irréversible, même après l'arrêt de l'exposition, mais ne paraît pas s'accompagner d'un déclin de la fonction rénale à long terme (Hotz et coll., 1999). Cependant, au Japon, où des rizières ont été fortement polluées, cette protéinurie a été associée à une mortalité accrue par insuffisance rénale (Nishijo et coll., 1995). Des lésions osseuses (ostéoporose) et des lithiases rénales sont également décrites. Dans certains pays producteurs de cadmium, les populations résidant dans des zones polluées peuvent absorber des quantités de cadmium, par la consommation de coquillages et de végétaux, qui dépassent le seuil tolérable provisoire de 1 µg/kg/jour (Lauwerys et coll., 1993).

Des toxiques d'origine fongique et végétale ont également été incriminés dans deux types particuliers de néphrite interstitielle. La première est la néphropathie dite des Balkans qui sévit de façon endémique sur les bords du Danube, où plus de 10 % de la population dans certains villages souffre d'insuffisance rénale chronique. Cette néphropathie, qui prédomine dans les zones rurales, s'accompagne d'un risque particulièrement élevé de tumeur urothéliale. Le rôle de l'ochratoxine A, une mycotoxine néphrotoxique dans toutes les espèces animales, a été évoqué sans être formellement établi (Berndt, 1993; Créppy et coll., 1993). La seconde est une néphrite interstitielle rapidement progressive, également associée à des tumeurs urothéliales, qui a atteint une centaine de jeunes femmes belges ayant suivi un régime amaigrissant à base d'herbes chinoises. Le rôle de l'acide

Tableau 29.1 Principales atteintes rénales d'origine toxique liées à l'environnement chez l'homme

Manifestions anatomocliniques	Principaux toxiques	Situations d'exposition les plus courantes	
		Environnement professionnel	Environnement général
Insuffisance rénale aiguë (IRA) par nécrose tubulaire	Métaux lourds mercure chrome uranium arsenic	Inhalation de vapeurs de mercure métallique Exposition accidentelle au Cr hexavalent Intoxication aiguë par les sels solubles d'uranium Inhalation accidentelle d'arsine	Intoxication aiguë par ingestion de HgCl Intoxication aiguë par le chrome hexavalent -
	Hydrocarbures volatils halogénés	Inhalation accidentelle de tétrachlorure de carbone, plus rarement de 1,2-dichloropopane, chlorure de méthylène et 1,1,1-trichloréthane	Ingestion d'alcool illicitement distillé Ingestion accidentelle ou inhalation de détachant à base de 1,2-dichloropopane
	diesel éthylène glycol	-	Nettoyage des mains et des cheveux au diesel Ingestion accidentelle ou volontaire de liquide de refroidissement ou d'antigel
	Herbicides (paraquat) Champignons amanite phalloïde cortinaires	-	Intoxication aiguë par ingestion volontaire Intoxication alimentaire accidentelle Intoxication alimentaire accidentelle
Acidose tubulaire proximale (syndrome de Fanconi)	Plomb	Intoxications aiguës accidentelles rares	Ingestions de poussières de peinture au plomb chez l'enfant (pica)
	Cadmium Toluène Méthanol	Inhalation massive de fumées ou de poussières - -	Toxicomanie à la colle ou au toluène pur Ingestion volontaire d'un fluide de carburateur
	Toluène	-	Toxicomanie à la colle ou au toluène pur
Néphropathies glomérulaires avec ou sans syndrome néphrotique	Mercure	Mines d'or et de mercure, fabrique de chlore et de thermomètres, préparation d'amalgames dentaires	Application cutanée de crèmes éclaircissantes
	Silice? Hydrocarbures volatils?	Mines et carrières, sablage, ciment Mécanique (essence), dégraissage métallique, imprimerie maroquinerie, industrie plastique, peinture	- Dégraissants, peintures à usage domestique, toxicomanie à la colle
	Herbicides (paraquat)	Pulvérisation de champs	
Dysfonctionnement tubulaire et néphropathie tubulomterstielle chronique avec détérioration possible de la fonction rénale	Métaux lourds plomb	Mines et fonderies de Pb; production, recyclage de batteries au Pb, peintures, plomberie	Eau et alimentation; air contaminé près des fonderies, essence au Pb, poussières de peinture au Pb (enfant), alimentation (riz au Japon), tabac
	cadmium	Raffinage de Zn, Pb, Cu ; fabrication de batteries Ni-Cd, de stabilisants, de pigments, préparation d'alliages métalliques	
	chrome	Coupe d'acier inoxydable	

Situations d'exposition les plus courantes

Manifestions anatomocliniques	Principaux toxiques	Environnement professionnel	Environnement général
	arsenic	-	Intoxication par l'arsenic
	Autres métaux silice		
	Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	Un cas chez un mécanicien d'entretien d'hélicoptère	-
	Toxiques végétaux <i>Aristolochia fangii</i> ochratoxine A?	- -	Régime amaigrissant à base d'herbes chinoises Aliments contaminés par des moisissures (Balkan)?
Altérations de marqueurs précoces d'atteinte rénale atteinte glomérulaire (protéinurie de haut poids moléculaire)	Mercuré	Préparation d'amalgames pour accumulateurs, fabrique de chlore	Alimentation, amalgames dentaires?
	Hydrocarbures volatils	Industrie des plastiques (styrène), peintres (mélange de solvants), industrie de la chaussure (hydrocarbures en C5-C7), raffineries de pétrole, industrie des métaux (trichloréthylène), imprimeurs (éther de glycol)	
	Silice	Travail dans les mines et les carrières	
atteinte tubulaire (protéinurie de faible poids moléculaire, enzymurie augmentation de NAG urinaire)	Métaux lourds plomb	Travailleurs exposés	
	cadmium	<i>Idem</i> ci-dessus	Consommation de coquillages ou de végétaux contaminés par l'épandage d'engrais phosphatés et de boues d'épuration; tabagisme Amalgames dentaires?
	mercure chrome (Wedeen, 1991)	Préparation d'amalgames dentaires Chromage, soudage, production de ferrochrome	
	Uranium	Transformation du minerai d'uranium	
	Silice	Travail dans les mines et les carrières	
	Hydrocarbures volatils	Peintres (toluène, xylène), industrie de la chaussure, nettoyage à sec (perchloréthylène), Industrie des métaux (trichloréthylène)	

aristolochique a été évoqué (Vanherweghem, 1994; Nortier et coll., 2000).

1.4 Diagnostic précoce et prévention

De nombreux biomarqueurs ont été utilisés au cours des 20 dernières années dans le but de détecter des lésions ou des atteintes fonctionnelles rénales à un stade préclinique (Mueller et coll., 1997). Il s'agit principalement de protéines de haut poids moléculaire, utilisées pour évaluer l'intégrité du glomérule, de protéines de faible poids moléculaire et d'enzymes lysosomiaux ou de la bordure en brosse pour évaluer celle du tubule rénal. Les plus largement utilisés ont été la microalbumine, la β 2-microglobuline (abandonnée maintenant en raison de son instabilité) et la protéine transporteuse du rétinol (RBP), l'alanine aminopeptidase et la β -N-acétylglucosaminidase. Ils ont pour intérêt essentiel de permettre la détection de groupes à risque en milieu professionnel ou dans l'environnement général. Ils contribuent également à la détermination des valeurs limites d'exposition. En revanche, leur utilisation pour la surveillance des populations est beaucoup plus discutée et peu pratiquée, sauf chez les travailleurs professionnellement exposés au cadmium (Fels, 1999). En effet, compte tenu de la rareté des maladies rénales, leur valeur prédictive positive est très faible.

La prévention des atteintes rénales d'origine toxique environnementale est essentiellement primaire et repose sur la réduction, voire la suppression des sources d'exposition (OECD, 1994). Dans l'intoxication par certains métaux lourds, on peut avoir recours aux traitements chélateurs (Goyer et coll., 1995).

2. EFFETS DE L'ENVIRONNEMENT SUR LA PEAU

(Onil Samuel)

2.1 Introduction

En plus de servir de barrière physique et biochimique de protection contre les contaminants de l'environnement, la peau constitue aussi un organe complexe, intégré et dynamique qui possède plusieurs autres fonctions. Ce plus volumineux organe corporel joue un rôle important sur la régulation de la température corporelle, sur

les affecteurs immunologiques et axiaux, sur le support mécanique, sur la réception neurosensorielle, sur le système endocrinien, sur la sécrétion glandulaire et le métabolisme (Monteiro-Riviere, 1996; Cohen et Rice, 2001).

Plus que tout autre organe, la peau est exposée de façon constante à l'environnement externe, et les lésions qui y sont observées sont souvent provoquées par une exposition à des contaminants chimiques (cosmétiques, produits ménagers, médicaments topiques, polluants industriels et environnementaux). En plus des effets directs liés aux caractéristiques physico-chimiques propres aux produits, certaines lésions cutanées peuvent résulter d'effets systémiques découlant de l'absorption d'un contaminant (Lu, 1996; Cohen et Rice, 2001).

En milieu de travail, la peau constitue l'organe le plus communément affecté. Mis à part les blessures physiques, les dermatoses sont responsables de 40 à 50 % de toutes les maladies professionnelles. Plusieurs produits retrouvés dans l'environnement peuvent aussi être responsables de dermatoses. Les principales maladies impliquant la peau sont les dermatites irritatives et les dermatites allergiques de contact, les réactions de photosensibilisation, l'acné chlorique, les altérations pigmentaires et l'urticaire. Compte tenu de la quantité importante d'informations disponibles, il est impossible de présenter une discussion complète des problèmes de toxicité cutanée dans le cadre de ce document. Il existe toutefois plusieurs ouvrages spécialisés auxquels le lecteur pourra se référer (Marzulli et Maibach, 1996a et b; Niesink, 1996; Nixon, 1996; Basketter et coll., 1999; Rietschel et Fowler, 2001; Cohen et Rice, 2001; Bonnette et coll., 2002).

2.2 Dermatites de contact

Les dermatites de contact sont des réactions cutanées inflammatoires, aiguës ou chroniques, provoquées par un agent chimique, biologique ou physique. Elles sont caractérisées par l'apparition de démangeaisons, de rougeurs et de lésions cutanées (Marzulli et Maibach, 1996a). Les dermatites de contact sont de deux types: les réactions cutanées inflammatoires non immunologiques (dermatite irritative) et les effets cutanés immunologiques (dermatite allergique) (Rietschel et Fowler, 2001).

Dermatite irritative

La dermatite irritative aiguë survient normalement après un contact avec une concentration suffisante d'une substance chimique cytotoxique à action directe (Marzulli et Maibach, 1996a). Parfois, l'agent causal peut aussi être de nature physique. La dermatite peut en effet être provoquée par un traumatisme frictionnel, une brûlure ou une lacération (Weltfriend et coll., 1996; Basketter et coll., 1999). Certains rayonnements ionisants peuvent aussi être à l'origine de traumatismes cutanés significatifs. Par exemple, des dermatites chroniques et des brûlures locales, variant en importance selon la dose de radiation reçue, peuvent résulter d'une mauvaise manipulation d'une source de rayons gamma ou bêta, ou d'une exposition importante aux rayons X ou à des neutrons (Voelz, 1994).

Il existe plusieurs types de dermatites irritatives (Basketter et coll., 1999):

Dermatite irritative aiguë

Elle survient suite à un contact avec un agent irritant puissant. La dermatite aiguë se distingue par l'apparition d'érythème, de suintement, de vésicules et d'œdème au point de contact.

Dermatite irritative cumulative

C'est la forme la plus commune. Elle apparaît souvent chez les personnes qui effectuent des travaux de façon régulière dans un milieu humide. Les premiers signes sont la sécheresse et l'apparition de gerçures, mais la réaction peut progresser vers une dermatite inflammatoire plus importante.

Dermatite irritative aiguë retardée

Certaines matières irritantes peuvent provoquer une réaction aiguë entre 8 et 24 heures après l'exposition.

Dermatite d'origine mécanique

Une friction mécanique répétée peut être à l'origine de fissures et d'une lichénification.

Dermatite pustuleuse et dermatite acnéiforme

Des pustules, des papules et des comédons peuvent apparaître suite à un contact avec certains métaux, huiles de coupe, graisses ou goudron.

La dermatite irritative est un syndrome biologique complexe présentant diverses physiopathologies, histoires naturelles et aspects cliniques. Les signes cliniques de ce type d'affection varient en fonction d'une multitude de facteurs internes et externes (Weltfriend et coll., 1996).

Par exemple, la durée de l'exposition, l'humidité relative, l'occlusion ou une température ambiante excessive sont des facteurs qui peuvent moduler la gravité d'une dermatite. Il est souvent difficile de faire la différence entre une dermatite allergique et une dermatite irritative, mais cette dernière est caractérisée par une apparition moins importante de vésicules, par des sensations de brûlure plus importantes et a moins tendance à se généraliser aux autres régions cutanées (Basketter et coll., 1999).

Rosenstock et Cullen (1986) notent que les substances irritantes peuvent coaguler les protéines de la peau (corrosifs) ou éliminer les lipides de la surface cutanée, ce qui provoque un assèchement et une craquelure de la peau (irritants légers à modérés). D'un point de vue microscopique, on peut observer une nécrose épidermique avec séparation de l'épiderme et de la couche externe du derme provoquant la formation de vésicules dont le liquide contient principalement des leucocytes polynucléaires. Des vésicules intra-épidermiques et des lésions huileuses de la portion supérieure du derme peuvent aussi s'observer (Adams, 1999).

Les lecteurs sont invités à consulter la classification clinique des lésions cutanées proposées par Weltfriend et coll. (1996) et par Niesink (1996). Dans le cas des dermatites irritatives légères, les lésions sont généralement limitées à l'épiderme. Si l'exposition est unique, le processus de division cellulaire répare rapidement l'atteinte épidermique. Lorsque la dermatite est grave, le derme supérieur est généralement atteint et il en résulte une réaction inflammatoire à la transition des tissus vivants et nécrosés. La plupart des dermatites irritatives se situent entre les formes légère et grave (Niesink, 1996).

La majorité des substances très irritantes (acide sulfurique, hydroxyde de potassium ou de sodium) provoquent des brûlures chimiques ou des dermatites irritatives chez presque toutes les personnes exposées. Dans le cas des irritants légers à modérés (savons, solvants organiques), une exposition unique provoque généralement une dermatite irritative chez un nombre limité d'individus exposés. Toutefois, presque toutes les personnes exposées de façon prolongée ou répétée présenteront des signes d'irritation cutanée (Dahl, 1988).

À titre indicatif, le tableau 29.2 présente une liste non exhaustive de produits susceptibles de présenter un potentiel irritant.

Tableau 29.2 Sélection de produits présentant un potentiel irritant pour la peau

Acides Acide chromique Acide chlorhydrique Acide nitrique Acides organiques (plantes et bulbes)	Bois Acajou Bois d'ébène Cèdre rouge Cocobolo Sapin de Douglas Teck	Isolants Fibre de verre Formaldéhyde	Solvants organiques Benzène Chlorure de méthylène Méthanol Toluène Trichloréthylène
Agents oxydants Peroxyde d'hydrogène Peroxyde organique	Cosmétiques Aluminium (déodorant) Chloroxylénol Monoestérate de sorbitol	Métaux Arsenic Sélénium	Teintures Colorant azoïque
Alcalis Certains savons Ciment Durcisseur de résine époxy Hydroxyde d'ammonium Hydroxyde de potassium Hydroxyde de sodium Phosphate trisodique	Huiles Huiles chlorées et sulfatées Huiles lubrifiantes et hydrauliques	Pesticides Chlorothalonil Dichlorophène Dinobution	Végétaux Anis Céleri Céleri-rave Coriandre Cumin Fenouil
		Plastiques Acide et ester cyano-acryliques Diacrylate Isocyanate Styrène	

Sources: Weltfriend et coll. (1996); Nixon (1996); Basketter et coll. (1999); Rietschel et Fowler (2001); Bonnette et coll. (2002)

Dermatite allergique

Les dermatites allergiques surviennent normalement suite à des contacts cutanés répétés avec une substance allergène. La réaction cutanée est retardée et d'origine immunologique (Basketter et coll., 1999). Elle se présente à divers degrés sous forme d'érythème, d'oedème, de vésicules et de papules (Marzulli et Maibach, 1996a). La première exposition importante à un allergène incomplet (haptène) active le système immunitaire et sensibilise la peau. Comme l'haptène doit se lier à des protéines pour former un allergène complet, le produit doit nécessairement pénétrer la peau pour agir avec les éléments clés du système immunitaire. Les substances allergènes sont invariablement de très petites molécules qui pénètrent facilement la barrière cutanée et atteignent la couche vivante de la peau (Smith et Hotchkiss, 2001; Rietschel et Fowler, 2001). Pour des raisons qui ne sont pas entièrement connues, mais probablement liées à des facteurs intrinsèques particuliers, la période de latence qui caractérise le processus de sensibilisation peut varier de quelques jours à plusieurs années (Hermansky, 1993; Niesink, 1996). Une fois qu'un individu a été sensibilisé à une substance allergène, le délai entre l'exposition à l'agent causal et l'apparition d'effets cliniques observables varie généralement entre 12 et 48 heures, mais peut parfois être plus court ou plus long (Hermansky, 1993). Approximativement 20 % de toutes les dermatites de

contact seraient de nature allergique. Selon Cohen et Rice (2001), plus de 2800 produits chimiques auraient été reconnus comme potentiellement allergènes par l'American Academy of Dermatology. Par ailleurs, Smith et Hotchkiss (2001) notent qu'une proportion significative de la population mondiale (de 1 à 4 %) est affectée par ce type d'affection cutanée. Une sélection des allergènes de contact les plus communs est présentée au tableau 29.3.

Certaines formes particulières de dermatites allergiques ne seraient pas provoquées par un haptène, mais plutôt par des protéines. Certaines protéines peuvent en effet pénétrer la surface de la peau et déclencher une dermatite par un mécanisme d'hypersensibilité de type I. On peut trouver ce type de protéine dans les quatre groupes suivants: fruits, légumes, épices et plantes, protéines animales, grains, enzymes (Iliev et Wuthrich, 1998).

2.3 Phototoxicité et photoallergie

Lors d'une exposition systémique ou topique, certains produits peuvent interagir avec la lumière et provoquer des réactions cutanées. Les réactions photoallergiques impliquent des mécanismes immunologiques, contrairement aux réactions phototoxiques. Il peut être difficile de faire une distinction clinique entre ces deux catégories, et parfois un même produit peut être à l'origine des deux types de réactions

cutanées. Le tableau 29.4 résume les principales différences entre les deux.

Dermatite phototoxique

La photo-irritation est une réaction non immunologique induite chimiquement et principalement déclenchée par des produits activés

Tableau 29.3 Sélection de produits présentant un potentiel de sensibilisation cutanée

Additifs alimentaires	Métaux	Plantes	Produits du caoutchouc
Acide sorbique	Chrome	Anis	Éthylène thiourée
Hydroquinone	(hexavalent et trivalent)	Céleri	Isopropylamino-diphényl- lamme
Aliments	Mercure	Céleri-rave	Mercaptobenzothiazole
Artichaut	(métallique et organique)	Chrysanthème	Sulfure de thiurame
Endive	Nickel	Coriandre	
Pelure de citron	Sels de béryllium	Cumin	
Vanille	Pesticides	Fenouil	Résines
Bois	Captafol	Philodendron	Mélamine-formaldéhyde
Cèdre	Captan	Tulipe	Résine d'époxy (durcisseurs et diluants)
Ébène	Dithiocarbamates	Plastiques	Résine phénolique
Palissandre	(Maneb, Zineb, Ferbam)	Acrylamide	Urée-formaldéhyde
Teck	Lindane	Acrylonitrile	
Cosmétiques	Malathion	Durcisseur (amines aliphatiques)	Teintures
Chloroxylénol	Pyréthrinés	Méthacrylonitrile	Aminoazotoluène
Lanoline			Colorants azoïques
Monoestérate de sorbitol			Paraphénylènediamine
Parfums			Teinture d'antraquinone
Teintures pour cheveux			

Sources: Marzulli et Maibach (1996a); Niesink (1996); Nixon (1996); Basketter et coll. (1999); Smith et Hotchkiss (2001); Rietschel et Fowler (2001); Bonnette et coll. (2002)

Tableau 29.4 Caractéristiques des réactions phototoxiques et photoallergiques

Caractéristiques	Réactions	
	Phototoxiques	Photoallergiques
Incidence	Normalement très élevée (théoriquement 100 %)	Normalement faible
Manifestations cliniques	Apparence de coups de soleil	Aspects morphologiques divers
Réaction possible dès la 1 ^{re} exposition	Oui	Non
Période d'incubation après la 1 ^{re} exposition	Non	Oui
Développement de réactions à la lumière persistante	Non	Oui
Réactions localement éloignées possibles	Non	Oui
Réactions croisées à des molécules structurellement voisines	Peu fréquent	Fréquent
Extension des réactions croisées à la suite des «patch-tests» répétés	Non	Possible
Concentration en produit nécessaire à la réaction	Haute	Faible
Modification chimique du photosensibilisant	Quelquefois	Oui
Liaison covalente à un transporteur	Non	Oui
Transfert passif	Non	Possible
Test de stimulation des lymphocytes	Non	Possible
Test d'inhibition des macrophages	Non	Possible

Source: Rietschel et Fowler (2001)

par les rayons ultraviolets. Aucune sensibilisation préalable n'est requise pour que le processus irritatif soit enclenché. La dermatite induite par phototoxicité a l'apparence d'un important coup de soleil (Rietschel et Fowler, 2001). Les principaux effets normalement observés sont érythème, œdème, présence de vésicules, hyperpigmentation et desquamation (Hermansky, 1993). Les produits chimiques photoactifs peuvent pénétrer la peau après une application topique ou atteindre celle-ci par le système circulatoire lorsque le produit a été ingéré ou administré par voie parentérale (Marzulli et Maibach, 1996b). La région cutanée affectée se limite normalement à la zone exposée à la lumière, et la gravité de la réaction phototoxique est habituellement liée à la dose (Hermansky, 1993). Le tableau 29.5 présente une sélection de produits pouvant provoquer une réaction cutanée phototoxique.

Dermatite photoallergique

Contrairement à une dermatite phototoxique, la dermatite photoallergique est une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV (Cohen et Rice, 2001). Alors que dans le premier cas la réaction peut être induite dès la première exposition au

produit chimique en cause, la réaction photoallergique ne survient que lorsque le sujet a été sensibilisé (Rietschel et Fowler, 2001). La réaction peut être déclenchée par une exposition locale ou systémique, et le mécanisme d'action est généralement le même que dans le cas d'une dermatite allergique de contact. Cependant, dans le cas de la dermatite photoallergique, l'exposition aux rayons ultraviolets est nécessaire pour transformer le produit potentiellement photosensibilisant en un haptène qui déclenchera à son tour la réaction allergique (Cohen et Rice, 2001). La dermatite photoallergique apparaît principalement dans la zone exposée à la lumière, mais peut aussi s'étendre à la région corporelle couverte par des vêtements. Les réactions cutanées de ce type peuvent être très sévères même si l'exposition est faible (Hermansky, 1993). Une liste de produits pouvant induire une réaction photoallergique est présentée au tableau 29.6.

2.4 Acné chlorique

L'acné chlorique est une intoxication systémique de la peau causée par une exposition à divers hydrocarbures aromatiques halogènes (Silbergeld, 1996). Elle s'apparente à une manifes-

Tableau 29.5 Sélection de produits susceptibles de provoquer une réaction phototoxique

Fragrances Huile de bergamote	Goudron de houille Acridine Anthracène Benzopyrène Créosote Poix Pyridine	Plantes Aneth Berce commune Céleri Fenouil Figue Lime Panais	Teintures Anthraquinone Bleu de méthylène Éosine Fluorescéine
Furocoumarines Angélicine Bergaptène	Médicaments Barbituriques Phénothiazine Tétracycline		

Sources: Marzulli et Maibach (1996b); Rietschel et Fowler (2001); Cohen et Rice (2001); Bonnette et coll. (2002)

Tableau 29.6 Sélection de produits susceptibles de provoquer une réaction photoallergique

Goudron de houille Poix	Médicaments Chlorosalicinamide Coumarine Hydrocortisone Phénothiazines Quinidine Sulfamides	Parfums Huile de bois de santal 6-Méthylcoumarine Musc	Plantes Lichens
Lotion capillaire Quinine			

Sources: Rietschel et Fowler (2001); Cohen et Rice (2001); Bonnette et coll. (2002)

Tableau 29.7 Sélection de produits susceptibles d'induire l'acné chlorique

Biphényles polyhalogénés Biphényles polybromés (BPB) Biphényles polychlorés (BPC)	Dibenzofurannes polyhalogénés Dibenzofurannes polybromés (DFPB) Dibenzofurannes tétrabromés (DFTB) Dibenzofurannes polychlorés (DFPC) Tri-, tétra- (DFPC) Penta- (DFPC) Dibenzofurannes hexachlorés	Naphtalènes polychlorés (NPC) 3,3',4,4'-Tétrachloroazobenzène 3,4,3',4'-Tétrachloroazoxybenzène
Dibenzodioxines polychlorées (DDPC) Hexachlorodibenzo-p-dioxine 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD)		

Sources: Silbergeld (1996); Niesink (1996); Cohen et Rice (2001)

tation d'acné juvénile et est caractérisée par l'apparition de comédons larges et proéminents, d'abcès et de lésions kystiques. Dans certains cas, la cicatrisation acnéiforme est accompagnée d'une hyperpigmentation et d'une hyperpilosité (Silbergeld, 1996). Les signes sont généralement observés derrière les oreilles, au pourtour des yeux et au dos, aux épaules et aux organes génitaux. Bien qu'elle soit une affection relativement rare, l'acné chlorique représente néanmoins un important problème de santé professionnelle et environnementale en raison de sa nature récalcitrante et persistante (Cohen et Rice, 2001). Alors que dans les cas légers les signes cliniques peuvent disparaître spontanément après quelques mois, dans les cas graves les effets peuvent persister sur une période aussi longue que 30 ans (Hermansky, 1993). Le tableau 29.7 présente une liste de produits souvent responsables de l'apparition de l'acné chlorique.

2.5 Altérations pigmentaires

Plusieurs produits sont susceptibles d'interférer avec la formation normale et la clairance des pigments aussi bien qu'ils peuvent être directement toxiques pour les mélanocytes, cellules de la synthèse des pigments mélaniques (Cohen et Rice, 2001). L'hyperpigmentation résulte d'une augmentation de la production de mélanine ou d'un dépôt de pigments endogènes (mélanine et hémossidérine) ou exogènes (métaux et médicaments) dans le derme supérieur. L'hypopigmentation est due à une perte de mélanine, à des lésions aux mélanocytes ou à des anomalies vasculaires (Cohen et Rice, 2001). La leucodermie résultant d'une exposition chimique (achromie acquise secondaire) est caractérisée par l'apparition de taches cutanées blanches et a souvent été associée à diverses classes de produits, principalement les phénols ou les thiols (McCarty, 1996). La dépigmentation n'est généralement pas précédée d'un processus inflammatoire (Rietschel et Fowler, 2001). Une sélection de produits pou-

Tableau 29.8 Sélection de produits susceptibles de provoquer une altération pigmentaire

HYPERPIGMENTATION Agent alkylant Busulphan Exposition aux rayons ultraviolets Exposition chimique Anthracène Argent Arsenic Bismuth Composés du goudron Furocoumarine Hydroquinone Mercure	Médicaments Chloroquine Minocycline Zidovudine (AZT) Modification post-inflammatoire	HYPOPIGMENTATION Exposition chimique Éther monéthylrique, monométhylrique et monobenzylrique d'hydroquinone Germicides phénoliques Hydroquinone Hydroxytoluène de butyle Mercaptoamines p-(t-Butyl) phénol	Modification post-inflammatoire Vitiligo
--	--	---	---

Sources: Niesink (1996); Rietschel et Fowler (2001); Cohen et Rice (2001)

vant provoquer des altérations pigmentaires est présentée au tableau 29.8.

2.6 Urticaire

L'urticaire est une affection cutanée caractérisée par une éruption de papules dermiques oedémateuses, rosées ou blanchâtres, souvent volumineuses ou confluentes en placards, prurigineuses ou produisant une sensation de brûlure. Cette affection est souvent d'origine allergique. L'urticaire représente une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I principalement provoquée par la libération d'histamines et de peptides vasoactifs par les mastocytes.

Le mécanisme de libération peut être lié ou non à une réponse immunitaire. La plupart des réponses urticariennes peuvent être provoquées soit par une réaction allergique suite à l'ingestion d'une substance spécifique, soit par un mécanisme complètement idiopathique. Un contact cutané avec certaines substances peut parfois provoquer ce type d'affection; on parle alors d'urticaire de contact (Amin et coll., 1996; Toro et coll., 1996; Cohen et Rice, 2001). Contrairement à la forme allergique, la réaction se produit sans sensibilisation préalable et peut affecter tous les individus exposés (Rietschel et Fowler, 2001). Le tableau 29.9 présente une liste de produits susceptibles de provoquer l'urticaire.

3. EFFETS DE L'ENVIRONNEMENT SUR LE SYSTÈME SANGUIN

(Pierre Auger)

L'hématologie est une spécialité médicale qui joint le travail précis et fastidieux du laborantin à celui plus aléatoire de l'approche clinique du diagnostic et de la thérapeutique. L'hématotoxicologie est une très jeune sous-spécialité qui s'arroge l'héritage éclectique de l'hématologiste et du toxicologue pour étudier les effets adverses des médicaments, des agents chimiques, des agents biologiques sur les éléments figurés et chimiques du sang (Bloom, 1997). Les principaux éléments corpusculaires du sang périphérique se regroupent en trois classes:

1. Les érythrocytes dont le rôle essentiel est le transfert et le déstage de l'oxygène aux tissus par le biais de l'hémoglobine;
2. Les granulocytes qui participent à la défense de l'organisme contre toute invasion étrangère et qui comprennent les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les lymphocytes et les monocytes.
3. Les thrombocytes qui veillent à maintenir l'intégrité de l'arbre vasculaire en coordination avec la cascade de la coagulation.

Les conséquences d'une atteinte du système hématopoïétique vont de la fatalité par aplasie médullaire, en passant par une diminution des

Tableau 29.9 Sélection de produits susceptibles de provoquer l'urticaire

MÉCANISME NON IMMUNOLOGIQUE	Préservateurs et désinfectants	Métaux	Pesticides
Animaux	Acide acétique	Cobalt	Lindane
Anémones de mer	Acide benzoïque	Cuivre	
Arthropodes	Acide sorbique	Nickel	Préservatifs et désinfectants
Corail	Formaldéhyde	Platine	Acide benzoïque
Méduse	Huile de pin		Chloramine
		Aliments	Formaldéhyde
Médicaments	MÉCANISME IMMUNOLOGIQUE	Arachides	Hypochlorite de sodium
Alcools	Médicaments	Banane	
Benzocaïne	Acide acétylsalicylique	Endive	Végétaux
Camphre	Benzocaïne	Fruits de mer	Camomille
Chloroforme	Pénicilline	Graines de sésame	Chrysanthème
Iode	Peroxyde de benzol	Kiwi	Épices
	Streptomycine	Malt	Fenouil
Parfums et assaisonnements		Orange	Latex de caoutchouc
Acide cinnamique		Rutabaga	Teck
Baume du Pérou		Parfum	
Huile de cannelle		Baume du Pérou	
		Menthol	
		Vanille	

défenses contre les agents externes, à une simple diminution de rendement au travail (Scholz et coll., 1997). Les mécanismes toxiques peuvent s'exprimer soit par un blocage de la production de la cellule, soit par un processus destructif lors de son transit dans le sang ou les tissus. Ce chapitre n'aborde ni l'immunotoxicologie (chapitre 26) ni la leucémogénèse. Les différentes maladies et leurs causes prouvées ou suspectées sont résumées dans le tableau 29.10.

Les complications hématologiques sont difficiles à mettre en évidence, du fait qu'il s'agit souvent de réactions de type idiosyncrasie qui n'apparaissent que chez certains individus. Le futur réside probablement dans ces nouvelles techniques *in vitro* de culture de cellules souches ou autres permettant à l'hématotoxicologue de déterminer les effets des divers toxiques sur la production ou les fonctions de ces différentes cellules hématopoïétiques (Bloom, 1997).

4. EFFETS DE L'ENVIRONNEMENT SUR L'OEIL

(Denise Phaneuf)

L'œil est un organe très complexe contenant plusieurs types de tissus malgré le petit volume qu'il occupe dans le corps humain. Ainsi, on y retrouve du tissu nerveux, la rétine, qui comporte à son tour des cellules spécialisées, les photorécepteurs. La cornée et le cristallin constituent deux portions avasculaires relativement larges en proportion de la grosseur de l'œil et qui sont bordées par un système de transport actif unique responsable de leur hydratation et de leur transparence. L'œil possède également son propre «liquide céphalo-rachidien»: l'humeur aqueuse, le corps ciliaire agissant comme le plexus choroïde au niveau de la barrière du sang et du cerveau (Potts, 1996). En plus de l'œil, des muscles sont responsables de diriger la vision à l'endroit désiré et des nerfs, de transmettre au cerveau les influx lumineux captés par l'œil. La complexité de ce système nous laisse entrevoir qu'il peut être atteint à différents niveaux et par divers mécanismes par l'environnement. Ces atteintes pourront être le fait de produits toxiques, de radiations ou encore d'agents infectieux.

On propose, dans le tableau 29.11, une liste non exhaustive de substances chimiques et de médicaments reconnus pour avoir des effets

néfastes sur le système oculaire. Les effets peuvent se produire suite à un contact direct aigu (acides) ou chronique (poussières d'argent) ou suite à l'absorption systémique à l'occasion d'une exposition unique (méthanol) ou répétée (chloroquine).

Pour la majeure partie des substances chimiques retrouvées au tableau 29.11, l'exposition survient dans un environnement de travail et la dose reçue est, en général, assez importante. L'œil peut cependant être affecté par des concentrations beaucoup plus faibles de substances chimiques dans l'environnement. Les symptômes oculaires du «syndrome des tours à bureaux» constituent des exemples bien documentés. Les personnes souffrant de ce syndrome présentent de l'irritation oculaire pouvant être associée entre autres au formaldéhyde, à l'ozone, à l'ammoniac, aux pesticides en faibles concentrations dans l'atmosphère (Briasco, 1990). On sait maintenant que ces manifestations oculaires sont accompagnées de changements physiques. Dans leur étude chez les travailleurs d'édifices à bureaux, Franck et coll. (1993) observent une prévalence plus élevée de certaines manifestations oculaires (rupture du film des larmes, lésions aux cellules épithéliales des conjonctives) chez ces travailleurs comparativement à un groupe contrôle. Cette prévalence était également plus élevée, dans les édifices où le syndrome était plus souvent rapporté, comparativement à ceux dont le taux de rapport était plus faible (42 % comparativement à 27 % dans le cas d'une rupture du film des larmes à 5 secondes).

Les radiations constituent une autre classe de facteurs présents dans l'environnement pouvant occasionner des dommages à l'œil. La nature des effets provoqués par les radiations dépend de l'énergie des photons, de la profondeur de la pénétration du rayon dans l'œil et même de la possibilité de provoquer des transformations moléculaires dans les tissus oculaires ou dans les substances ayant pénétré dans l'œil. Ainsi, des longueurs d'ondes différentes provoqueront des lésions différentes. Par exemple, les rayons ultraviolets (UV) agissent surtout par un mécanisme photochimique tandis que les rayons infrarouges (IR) provoquent une augmentation de la température (Zlateva et coll., 1996). Plus spécifiquement, la cornée laisse passer les radiations ayant une longueur d'onde supérieure à

295 nm et absorbe les autres. Ainsi, la cornée sera affectée par les UV et le cristallin, par les IR (Desoille et coll., 1984; Coe et Douglas, 1994). Le cristallin est d'autant plus affecté par les IR qu'il n'est pas vascularisé, ce qui le rend incapable de transférer rapidement la chaleur (Coe et Douglas, 1994). L'effet des radiations sur l'oeil a d'abord été observé dans l'environnement de travail où l'exposition est plus élevée. Ainsi, les soudeurs qui sont exposés aux UV peuvent présenter des kératoconjunctivites (Desoille et coll., 1984; Coe et Douglas, 1994; Zlateva et coll., 1996). La maladie est en elle-même bénigne et guérit spontanément. Cependant, si elle revient fréquemment, elle peut provoquer une vascularisation anormale de la cornée (Coe et Douglas, 1994). Les travailleurs exposés aux IR, quant à eux, ont un risque accru de cataractes. Les rayonnements IR seront présents lorsqu'il y a une source de chaleur intense comme dans l'industrie de la métallurgie (métaux en fusion) ou du verre (Desoille et coll., 1984; Coe et Douglas, 1994; Zlateva et coll., 1996).

Le soleil peut également être une source importante de rayons UV et IR. Plusieurs études semblent effectivement démontrer qu'il pourrait avoir des effets sur la vision. Jusqu'à maintenant, on a surtout associé à son action des affections de la conjonctive et de la cornée: photokératite, dystrophie cornéenne nodulaire, ptérygion, pinguécula, kératopathie du stroma à protéoglycan (Perkins, 1985; Wittenberg, 1986;

Mackenzie et coll., 1992; Waring et coll., 1995). Bien que des effets des rayons UV du soleil sur la cornée et la conjonctive aient souvent été rapportés dans les pays tropicaux, ils ont également été détectés dans des régions froides comme le Labrador. Un facteur important dans la pathogénèse de ces maladies serait la réflexion de la lumière sur le sable ou la neige (Wittenberg, 1986; Mackenzie et coll., 1992; Waring et coll., 1995). Plusieurs autres facteurs peuvent contribuer au risque de voir apparaître ces problèmes suite à l'exposition aux rayons solaires. Ainsi, dans leur étude, Mackenzie et coll. (1992) ont pu remarquer une association entre le risque de ptérygie et la couleur de la peau, la couleur des yeux, le temps passé à l'extérieur, etc. En ce qui concerne la relation entre les rayons du soleil et les problèmes à d'autres niveaux de l'oeil, comme les cataractes, le lien causal n'a pu être établi avec certitude jusqu'à maintenant (Perkins, 1985; Wittenberg, 1986; Zlateva et coll., 1996).

Pour terminer cette section, mentionnons que le système oculaire peut être affecté par un très grand nombre d'agents infectieux: bactéries, virus, protozoaires et parasites. Ces agents peuvent provoquer des altérations de toutes les parties de l'oeil, de la cornée au nerf optique. Il serait fastidieux de les énumérer ici. Le lecteur trouvera dans le tableau 29.11 quelques exemples d'agents infectieux pouvant affecter l'œil.

Tableau 29.10 Effets hématotoxiques et leurs causes selon le type de cellule

Cellule souche (Bloom, 1997; Sullivan et coll., 2001)		Érythrocytes (Bloom, 1997)		Granulocytes (Lisiewicz, 1993; Bloom, 1997; Sullivan et coll., 2001)		Thrombocyte (Bloom, 1997)	
Aplasia médullaire (Fleming et Timmeny, 1993; Guiguet et coll., 1995)	Radiations ionisantes Solvants (benzène, solvants chlorés) Pesticides (souvent chlorés; lindane, chlordane, DDT, pentachlorophénol, organophosphorés) Métaux lourds (arsenic, cadmium, or, sels de cuivre) Mycotoxines (trichothécines) (Beasley, 1989), Colles Peintures Arsine Trinitrotoluène (TNT)	Anémie microcytaire	Régime pauvre en fer (Sargent et coll., 1996)	Neutropénie	Éthers de glycol (Cullen et coll., 1992; INSERM, 2002), Mycotoxines (Beasley, 1989) Arsenic Disulfure de carbone Xylène Radiations électromagnétiques (Bonhomme-Faivre et coll., 1998) Amiante (Munan et coll., 1981) Antimoine Acide thioglycolique DDT Dinitrophénol Sels d'or	Thrombopénie	Uréthane (Michelson, 1991) Hydrazine Insecticides Xylène Benzène Kérosène Éthanol Tétrachlorure de carbone Mercure Or
			Aluminium Anémie de l'astronaute (Parmet, 1995) Anémie sidéroblastique (plomb, zinc)				
Syndrome myélodysplasique (Van den Berghe et coll., 1985; Cullen et coll., 1992)	Déplétion du chromosome 5q- (radiations ionisantes, substances cancérigènes) Solvants chlorés Éthers de glycol (INSERM, 2002)	Anémie normocytaire Par diminution de production	Éthers de glycol (Cullen et coll., 1992)	Lymphocytopénie	Radiations ionisantes, Benzène, Plomb, Manganèse, Toluène, Bruit Éthers de glycol (INSERM, 2002)		
			Parvovirus B19 Pentachlorophénol Xylène Solvants aliphatiques et chlorés n-Hexane Plomb (Osterode et coll., 1999)				
		Hémolyse	<i>Syndrome hémolytique urémique</i> (Griffin et Traux, 1991) (E.Coli 0157/H7. <i>Shigella dysenteria</i>) <i>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</i> (Kwong et Chan, 1993) (benzène, aniline)	Neutrophilie	Cigarettes Peintres		

Tableau 29.10 Effets hématotoxiques et leurs causes selon le type de cellule (*suite*)

Cellule souche (Bloom, 1997; Sullivan et coll., 2001)	Érythrocytes (Bloom, 1997)	Granulocytes (Lisiewicz, 1993; Bloom, 1997; Sullivan et coll., 2001)	Thrombocyte (Bloom, 1997)
	<p><i>Auto-immune</i> (anhydride trimellitique - [Czuppon et coll., 1994], thiopental, insecticide) <i>Déficience G6PD</i> (chlorates) <i>Anomalies membranaires</i> (plomb, chlorobenzène, éthers de glycol) (INSERM, 2002) <i>Sévère</i> (arsine, stibine)</p>		
	<p>Anémie macrocytaire Arsenic, Poussières de coton? (Roman et coll., 1991), Chlordane Benzène Solvants? Oxyde nitreux (N₂O) Éthers de glycol (Cullen et coll., 1992)</p>	Éosinophilie	<p>1,1' -Éthylène-bis-tryptophane (<i>syndrome éosinophilique-myalgique</i>) (Kaufman et coll., 1991)</p>
	<p>Méthé-moglobine Nitrites Chlorates Aniline N₂O TNT Naphtalène Sulfate de cuivre DMSA Paraquat Aminophénol Vernis à ongle Amines aromatiques Épisodes de pollution urbaine (Baskurt et coll., 1990)</p>		
	<p>Sulfhémoglobine Épisodes de pollution urbaine (Baskurt et coll., 1990)</p>		

Cellule souche (Bloom, 1997;
Sullivan et coll., 2001)

Érythrocytes (Bloom, 1997)

**Granulocytes (Lisiewicz, 1993;
Bloom, 1997; Sullivan et coll., 2001)**

Thrombocyte
(Bloom, 1997)

**Carboxy-
hémoglobine** Monoxyde de carbone

**Cyan-
hémoglobine** Dérivés du cyanure
Incendies

**Por-
phyrinurie** Hexachlorobenzène
Chlorure de vinyle
(Lisiewicz, 1993) Plomb
Biphényles polychlorés
Biphényles polybromés
Érythrocytose
Érythrocytose Stress
Cigarettes
Monoxyde de carbone
Cigarettes
Monoxyde de carbone

Tableau 29.11 Effets oculaires et leurs causes

SUBSTANCES	SOURCES ET SITUATIONS D'EXPOSITION	MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE ET PATHOLOGIES ENGENDRÉES	SURVEILLANCE, TRAITEMENT ET COMMENTAIRES	RÉFÉRENCES
CORROSIFS				
Acides	Projection oculaire	Brûlure de la conjonctive et de la cornée Les lésions sont en fonction de la nature de l'acide, du pH et de la rapidité d'intervention	En général, les acides provoquent des dommages plus limités que les bases, car la coagulation des protéines qu'ils provoquent constitue une barrière pour la pénétration ultérieure de la substance	Grant (1993); Chernov (1992)
Bases	Projection oculaire	Brûlure sévère, profonde et dévastatrice de la cornée Les lésions sont en fonction de la quantité, de la nature de la base, du pH et de la durée d'exposition	Les substances alcalines réagissent avec la membrane cellulaire pour provoquer la saponification et la lyse, résultant en une destruction rapide de l'épithélium et permettant aux bases de pénétrer plus profondément et de provoquer des dommages au stroma de la cornée et aux structures de la chambre antérieure	Grant (1993); Potts (1996); Chernov (1992)
Détergents	Projection oculaire	Les lésions peuvent aller de l'irritation à la brûlure de la cornée L'atteinte oculaire varie considérablement en fonction de la nature du produit	La gravité des dommages est causée par ordre décroissant, par les détergents cationiques, les anioniques et, enfin, les non-ioniques	Grant (1993); Potts (1996)
Agents lacrymogènes (chloroacétophénone, cyanure de α -bromobenzyle, éthyle iodoacétate)	Contact direct	Les lésions peuvent varier de l'irritation de la cornée aux brûlures avec opacification La gravité des lésions est fonction de la concentration du produit	La douleur est due à la stimulation des terminaisons nerveuses de la cornée	Grant (1993); Potts (1996)
MÉTAUX				
Argent	Contact direct avec l'œil ou absorption systémique	Argyrose Décoloration bleu-gris de la conjonctive et de la cornée Plus rarement, une décoloration du cristallin peut également être observée	Cette atteinte a été rapportée entre autres dans certaines industries où les travailleurs sont exposés aux poussières d'argent (orfèvrerie)	Desoille et coll. (1984); Grant (1993)
Cuivre	Utilisation topique du sulfate de cuivre dans le traitement du trachome, de la maladie de Wilson et de l'hypercuprémie	Décoloration de la cornée et du cristallin due à des dépôts métalliques	La couleur du dépôt est souvent bleu-vert mais peut varier Ces dépôts interfèrent rarement avec la vision	Grant (1993)
Fer	Exposition aux poussières minérales	Formation d'anneaux de rouille autour de la cornée		Grant (1993)

SUBSTANCES	SOURCES ET SITUATIONS D'EXPOSITION	MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE ET PATHOLOGIES ENGENDRÉES	SURVEILLANCE, TRAITEMENT ET COMMENTAIRES	RÉFÉRENCES
Mercure	Exposition chronique aux vapeurs de Hg ou à ses composés inorganiques	Décoloration rose ou rose-brun du cristallin Décoloration de la cornée ou formation de kératopathies en bandes	Survient suite à une absorption systémique du mercure Effet local de l'exposition aux vapeurs de mercure ou des poussières de sels inorganiques	Grant (1993)
Méthylmercure, diméthylmercure, éthylmercure	Exposition aiguë ou chronique par inhalation ou ingestion des composés organiques	Rétrécissement concentrique du champ visuel pouvant conduire à la cécité due à une atteinte du cortex cérébral	Dans certains cas, les effets peuvent apparaître plusieurs semaines après l'arrêt de l'exposition La vision périphérique est parfois seule atteinte et la vision centrale peut demeurer indemne Rarement réversible	Grant (1993); Potts (1996)
Thallium (sulfate ou acétate)	Surtout lors d'exposition chronique par ingestion ou par absorption cutanée lorsque utilisé comme agent épilatoire	Névrite optique rétrobulbaire Strabisme, ptose et paralysie faciale	La diminution de l'acuité survient surtout après une exposition chronique; les symptômes peuvent être en partie réversibles, mais plusieurs cas de cécité ou de réduction permanente de la vision ont été rapportés	Grant (1993); Potts (1996)
Solvants organiques	Projection oculaire	Atteinte de l'épithélium de la cornée pouvant aller jusqu'à sa destruction Effet immédiat	Se régénère habituellement en quelques jours sans dommage permanent	Grant (1993)
n-butanol et xylène	Exposition aux vapeurs	Formation de vacuoles dans l'épithélium de la cornée	En général, la vision n'est pas affectée Les cas les plus sévères peuvent être douloureux et provoquer des larmoiements Les vacuoles disparaissent en quelques jours lorsque cesse l'exposition	Grant (1993)
Méthanol	Ingestion aiguë	Diminution de l'acuité visuelle pouvant conduire à la perte totale de la vision Au début, la tête du nerf optique apparaît hyperémiée et l'œdème de la rétine peut se manifester	Le pronostic de l'intoxication dépend de sa gravité et de l'efficacité du traitement et peut aller de la récupération totale de la vision à la cécité complète L'atrophie optique pouvant en résulter est caractérisée par la pâleur de la tête du nerf optique	Grant (1993); Potts (1996)
AGENTS MICROBIENS				
Bactéries				
<i>Staphylococcus sp.</i>		Conjonctivite chronique		Cvenkel et Globocnik(1997)
<i>Staphylococcus aureus</i> et streptococci sp.		Infections oculaires diverses	<i>Staphylococcus aureus</i> et streptococci sp. sont les deux agents pathogènes les plus souvent impliqués tel que déterminé dans une étude épidémiologique française conduite chez 46 090 prélèvements oculaires	Schlegel et coll. (1995)

Tableau 29.11 Effets oculaires et leurs causes (*suite*)

SUBSTANCES	SOURCES ET SITUATIONS D'EXPOSITION	MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE ET PATHOLOGIES ENGENDRÉES	SURVEILLANCE, TRAITEMENT ET COMMENTAIRES	RÉFÉRENCES
Virus				
<i>Herpès zoster</i> et cytomégalovirus		Infections opportunistes chez les patients séropositifs	Infections virales souvent répertoriées chez ces patients	Hodge et coll. (1998); Fournier et coll. (1998)
Protozoaire				
<i>Toxoplasma sp</i>		Choriorétinite	Serait une des causes principales de choriorétinite aux États-Unis	Montoya et Remington (1996), Choi et coll. (1997)
<i>Giardia</i>		Modifications de la rétine	Complication possible de la giardiase digestive, asymptomatique	Corsi et coll. (1998)
Parasite				
<i>Onchocerca sp</i>		Microfilariose de la chambre antérieure, iridocyclite, atrophie du nerf optique, chororétinopathie	Parasite impliqué dans des affections oculaires importantes dans les pays tropicaux	Cooper et coll. (1996); Cousens et coll. (1997)
MÉDICAMENTS				
Amiodarone	Prise chronique	Dépôt dans l'épithélium de la cornée	Peut disparaître graduellement à l'arrêt de la médication	Grant (1993)
Busulfan	Prise chronique	Cataracte		Grant (1993)
Chlorpromazine	Prise chronique	Dépôt dans l'épithélium de la cornée Fins dépôts granulaires dans le stroma de la cornée Dépôt de granules jaunâtres ou brunâtres derrière la capsule antérieure du cristallin	Peut disparaître graduellement à l'arrêt de la médication Ces dépôts interfèrent rarement avec la vision et ne semblent pas intervenir dans la formation de cataractes	Grant (1993); Potts (1996)
Chloroquine et hydroxychloroquine	Prise chronique	Dépôt dans l'épithélium de la cornée Rétinopathie	Peut disparaître graduellement à l'arrêt de la médication Peut occasionner une certaine photophobie Les atteintes à la rétine ne seraient présentées que lors de thérapies à très fortes doses comme lors du traitement d'arthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux	Grant (1993); Potts (1996)
Corticostéroïde	Utilisation systémique ou application oculaire après une longue période	Cataracte		Grant (1993); Potts (1996)

SUBSTANCES	SOURCES ET SITUATIONS D'EXPOSITION	MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE ET PATHOLOGIES ENGENDRÉES	SURVEILLANCE, TRAITEMENT ET COMMENTAIRES	RÉFÉRENCES
Indométhacine	Prise chronique sur 1 an ou 2 ans	Fins dépôts granulaires dans le stroma de la cornée Atteinte de la région maculaire de la rétine se manifestant par une diminution de l'acuité visuelle, des modifications du champ de vision et de la vision nocturne	Les fonctions visuelles peuvent s'améliorer à l'arrêt du traitement	Grant (1993); Potts (1996)
Isotrétinoïne	Administration systémique	Inflammation de la cornée et de la conjonctive: blépharo-conjonctivite		Grant (1993)
Phénothiazine	Prise chronique	Difficulté d'adaptation à une luminosité réduite suivie d'une réduction du champ visuel, d'une diminution de l'acuité visuelle et d'une pigmentation anormale de la rétine dans la région de la macula	Effet surtout associé aux phénothiazines substituées par un groupement pipéridine Effet lié à la dose totale reçue Partiellement réversible à l'arrêt du traitement	Grant (1993); Potts, 1996
Quinine	Utilisation dans le traitement du paludisme	Atteinte de la rétine: cellule ganglionnaire et parfois atteinte complète de la rétine	L'atteinte peut survenir après une dose unique de 2,5 g	Grant (1993); Potts (1996)
AUTRES SUBSTANCES				
Aniline	Exposition professionnelle aux vapeurs ou aux poussières	Décoloration de la conjonctive et de la cornée Scarification et distorsion de la cornée	Survient plusieurs années après l'exposition (effet retardé)	Grant (1993)
Fumée d'asphalte	Exposition professionnelle	Peut provoquer une kératite consécutive à une photosensibilisation		Grant (1993)
Hydroquinone et autres benzoquinones	Exposition professionnelle aux vapeurs et aux poussières	Décoloration de la conjonctive et de la cornée Scarification et distorsion de la cornée	Survient plusieurs années après l'exposition (effet retardé)	Grant (1993); Potts (1996)
Naphtalène		Cataracte	Provoquerait des perturbations biochimiques dans les protéines du cristallin	Grant (1993); Potts (1996)
Nitronaphtalène	Exposition professionnelle chronique aux vapeurs	Formation de vacuoles dans l'épithélium de la cornée		Grant (1993)

5. EFFETS DE L'ENVIRONNEMENT SUR LE FOIE

(Jean-Louis Benedetti)

Organe le plus volumineux du corps humain, le foie revendique aussi une situation privilégiée dans le métabolisme des xénobiotiques, de par sa vascularisation et son contenu en sites de liaison et en systèmes de métabolisation. La plupart des toxiques pénétrant par voie digestive sont absorbés et transportés au foie par la veine porte. Le foie contient de nombreux systèmes enzymatiques (cytochromes P450 notamment), destinés à transformer les xénobiotiques en composés en général moins actifs et plus hydrosolubles, donc plus faciles à excréter par le rein. Cependant, lors du processus de métabolisation, il peut apparaître des composés intermédiaires plus toxiques. Au cours des étapes du métabolisme hépatique vont intervenir divers facteurs, notamment génétiques et environnementaux (alcool, nutrition, tabagisme) (Plaa et Charbonneau, 1994; McCuskey et Earnest, 1997; Brailsford et coll., 2001; Zimmerman et Ishak, 2002).

L'atteinte aiguë est devenue plus rare en milieu professionnel, du fait d'une meilleure connaissance du risque et de l'amélioration des conditions de travail. Elle survient encore dans l'environnement général: champignons, plantes médicinales, drogues de rue, sans oublier les agents pathogènes. Les atteintes subaiguës ou chroniques sont plus fréquentes, mais plus difficiles à détecter, car pouvant amener à l'identification tant de faux positifs que de faux négatifs (Brailsford et coll., 2001).

Les mécanismes de toxicité, les types d'atteintes morphologiques et pathologiques du foie suite à une agression toxique (stéatose, cytotoxicité, nécrose, cholestase, fibrose, cancer, réac-

tion granulomateuse, cirrhose), le métabolisme enzymatique des xénobiotiques par le foie et les mesures d'évaluation de l'hépatotoxicité (biomarqueurs d'exposition ou de toxicité) sont développés dans les ouvrages mentionnés précédemment.

Dans l'atteinte hépatotoxique, il existe des facteurs aggravants. Ainsi, l'alcool éthylique, consommée de façon régulière, peut entraîner une atteinte hépatique par une substance donnée (acétaminophène, par exemple) à de plus faibles doses que chez une personne ne consommant pas d'alcool. Une étude récente (Wrbitzky, 1999) met en évidence l'effet de synergie entre l'alcool et un solvant organique, la *N,N*-méthylformamide, utilisé dans l'industrie textile. Plusieurs mécanismes ont été récemment proposés pour évaluer les effets cocancérogènes de l'alcool dans le développement des hépatocarcinomes (Stickel et coll., 2002).

Outre ses fonctions de métabolisme des substances étrangères à l'organisme, le foie peut constituer un organe préférentiel d'accumulation de certains toxiques (métaux lourds comme le cadmium et le cuivre, composés organochlorés). Cette capacité en fait un organe de choix pour évaluer l'imprégnation biologique des populations.

Deux grandes causes d'atteintes hépatotoxiques ne sont pas développées dans le tableau 29.12. Un grand nombre de médicaments sont en effet impliqués dans la survenue de pathologies hépatiques variées (Zimmerman et Ishak, 2002) et la liste est loin d'être close (Larrey, 2002). Les agents biologiques sont aussi à l'origine de nombreuses atteintes hépatiques, qu'ils soient viraux (hépatites virales), bactériens (listériose) ou parasitaires (schistosomiasis, hydatidoses).

Tableau 29.12 Atteintes hépatotoxiques d'origine environnementale

SUBSTANCES	AGENTS TOXIQUES	SOURCES ET SITUATIONS D'EXPOSITION	MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE ET PATHOLOGIES ENGENDRÉES	SURVEILLANCE, TRAITEMENT ET COMMENTAIRES
SUBSTANCES CHIMIQUES MINÉRALES				
Arsenic (Desoille et coll., 1991; Santra et coll., 1999; Wang et Groopman Gupta, 2000)	Sels solubles (arséniates) incriminés dans l'atteinte aiguë	Professionnelle: industrie des pesticides, des semi-conducteurs Environnementale: eau de puits contaminés	Atteinte hépatique aiguë Cirrhose Angiosarcome du foie	Les cas d'intoxication sont surtout fréquents actuellement en Asie (Bangladesh, Inde et Chine), survenant par la consommation d'eau contaminée
Béryllium (Desoille et coll., 1991; Wang et Groopman, 2000)	Be	Industrie des réacteurs nucléaires, des alliages, des céramiques	Granulome	Pathologie démontrée surtout expérimentalement
Phosphore (jaune)	P	Industrie des munitions, des substances pyrotechniques Ingestion accidentelle ou volontaire de préparations raticides	Après un délai de plusieurs jours, apparition d'une hépatite cytolitique, accompagnée d'autres atteintes viscérales Les atteintes sévères entraînent une hépatite sévère et une défaillance rénale Stéatose périportale, parfois diffuse, nécrose possible	Odeur alliée caractéristique des vomissements et des excréta
SOLVANTS ORGANIQUES				
Un grand nombre d'hydrocarbures halogènes volatils, tant aliphatiques qu'aromatiques, ont été à l'origine d'atteintes du foie et d'autres organes, tant dans un environnement professionnel qu'environnemental (ingestion d'eau contaminée notamment): chloroforme, trichloréthylène, tétrachloréthylène, dibromure d'éthylène, etc. D'autres ont été utilisés comme agents anesthésiques: halothane principalement, enflurane, isoflurane, etc.				
Tétrachlorure de carbone (CCl ₄) (Plaa et Charbonneau, 1994; McCuskey, et Earnest, 1997)	Métabolites réactifs	<i>Antérieurement</i> Anesthésique, fumigent, etc. Actuellement Exposition essentiellement limitée au domaine industriel et de laboratoire (inhalation) Exposition environnementale (via air, eau potable) et accidentelle (ingestion par erreur)	<i>Nécrose hépatique</i> Atteinte des hépatocytes de la zone centra du lobule hépatique Formation de métabolites réactifs (CCl ₃ ; CCl ₃ O ₂) se liant de façon covalente aux constituants cellulaires hépatiques Activation requérant l'action du cytochrome P-450 <i>Stéatose hépatique</i> Perturbation des mécanismes de sécrétions lipidiques (triglycérides)	Toxique responsable, dans le passé, de nombreux cas d'intoxications aiguës et de décès Probablement la substance la plus étudiée sur le plan expérimental pour démontrer les effets hépatotoxiques des solvants Surveillance de l'exposition par le dosage du CCl ₄ et de ses métabolites (CHCl ₃) dans l'air expiré ou dans le sang Analyse des marqueurs d'effets toxiques (enzymes hépatiques)

Tableau 29.12 Atteintes hépatotoxiques d'origine environnementale (suite)

SUBSTANCES	AGENTS TOXIQUES	SOURCES ET SITUATIONS D'EXPOSITION	MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE ET PATHOLOGIES ENGENDRÉES	SURVEILLANCE, TRAITEMENT ET COMMENTAIRES
SUBSTANCES VÉGÉTALES				
Champignons (Klein, 1989; O'Brien et Khun, 1996)	L'intoxication par champignon reste toujours plus fréquente en Europe, bien qu'une augmentation de ce type d'intoxication soit notée aux États-Unis depuis les années 1970. Les atteintes hépatotoxiques qui, en général, sont le fait de trois espèces du genre <i>amanita</i> sont de pronostic sévère. Les décès sont fréquents, bien que la mortalité ait diminué au cours des dernières décennies.			
<i>Amanita phalloïdes</i> <i>Amanita verna</i> <i>Amanita virosa</i>	Amatoxines: notamment alpha-amanitine Phallotoxines: notamment phalloïdine	Cueillette par mycologue amateur	L'atteinte hépatique, généralement associée à une atteinte rénale, survient après une phase d'atteinte aiguë gastro-intestinale et neurologique, laquelle est suivie d'une fausse phase de rémission symptomatologique (12 à 24 h)	La greffe hépatique, qui est utilisée avec succès depuis une quinzaine d'années, est indiquée en cas de défaillance hépatique progressive due à une nécrose du foie
<i>Lepiota helveola</i> (Meunier et coll., 1995)	Amanitines		Peut évoluer vers une atteinte hépatique sévère	Greffe hépatique pour les cas extrêmes
Plantes médicinales (Larrey, 1994)	L'hépatotoxicité des plantes médicinales a été décrite depuis longtemps. Si plusieurs centaines de plantes peuvent exercer une action toxique sur le foie, le groupe des plantes à base d'alkaloïdes de la pyrrolidine a été l'objet du plus grand nombre d'atteintes hépatotoxiques rapportées. La vogue actuelle de la phytothérapie est aussi responsable de cas d'intoxications par le charbon à glu (<i>Atractylis gummifera</i>), la germandrée petit-chêne (<i>Teucrium chamaldrys</i>) et autres. Il existe bien des connaissances à acquérir dans l'identification de la toxicité ou des composés toxiques de ces plantes. Récemment, l'apport alimentaire de ces alcaloïdes par le miel a été discuté (Edgar et coll., 2002)			
<i>Crotalaria</i> <i>Heliotropium</i> <i>Senecio</i> <i>Symphytum</i> (consolidé)	Alcaloïdes de la pyrrolizidine (Manteiga et coll., 1997) Environ la moitié de quelque 250 alcaloïdes décelés seraient hépatotoxiques Il y aurait formation de métabolites toxiques par action des cytochromes P-450 hépatiques	Céréales contaminées Préparations à base de plantes disponibles sous forme de mélanges ou d'ingrédients isolés thé des buissons (<i>crotalaria</i> , <i>senecio</i>) thé d'herbes (<i>heliotropium</i>) Indications: amaigrissement, syndrome prémenstruel, tonique	Maladie veino-occlusive, caractérisée par une obstruction des veines centrales et sublobulaires du foie L'atteinte aiguë peut évoluer vers la récupération complète ou vers une défaillance hépatique (hépatomégalie, ascite) pouvant aboutir au décès Cette atteinte aiguë peut déboucher sur une atteinte subaiguë (hépatomégalie persistante), laquelle peut se transformer ultérieurement en maladie veino-occlusive chronique (cirrhose)	Décrite pour la première fois en Jamaïque (1954) chez des enfants consommant du « thé des buissons », cette maladie veino-occlusive a été par la suite rapportée dans différentes parties du monde (Afrique, Inde, etc.) tant chez les humains que chez les animaux. L'épisode d'intoxication en Afghanistan, en 1976, a atteint 8000 personnes dont le quart environ sont décédées. La popularité grandissante des préparations à base d'herbes, dans les pays occidentaux, incite à la vigilance du fait que la sécurité de ces produits n'est pas établie et que le risque d'atteinte hépatique n'est pas négligeable. Le diagnostic est difficile à porter sur des cas isolés, du fait de l'élimination rapide de l'alkaloïde de la pyrrolizidine et du délai d'apparition de la symptomatologie (plusieurs jours, voire semaines). Un traitement protecteur hépatique n'est utile que s'il est instauré rapidement.

SUBSTANCES	AGENTS TOXIQUES	SOURCES ET SITUATIONS D'EXPOSITION	MÉCANISMES D'ACTION TOXIQUE ET PATHOLOGIES ENGENDRÉES	SURVEILLANCE, TRAITEMENT ET COMMENTAIRES
SUBSTANCES D'ABUS				
Outre l'alcool éthylique, principale substance d'abus, responsable de nombreuses pathologies hépatiques par action directe ou indirecte, plusieurs drogues de rue ont été incriminées dans l'apparition d'une atteinte hépatotoxique. héroïne (Zimmerman et Ishak, 2002), méthamphétamine (Kamijo et coll., 2002), etc. La difficulté d'évaluer l'atteinte hépatotoxique chez les usagers de drogues de rue vient du fait que ces substances peuvent être consommées ensemble ou être contaminées.				
Alcool éthylique	Alcool et métabolites	Usage excessif	La maladie alcoolique du foie peut revêtir les principales formes suivantes: (OMS, 1993) cirrhose alcoolique graisseuse du foie hépatite alcoolique fibrose et sclérose alcoolique du foie cirrhose alcoolique du foie insuffisance hépatique alcoolique	On trouvera détaillés dans plusieurs articles et ouvrages cités en références (Sherman et Williams, 1994; Feldman et coll., 1998) les mécanismes d'action, pathologies et traitements reliés à l'abus d'alcool. L'atteinte hépatique peut se voir aussi lors du syndrome alcoolique fœtal (Zimmerman et Ishak, 2002)
Cocaïne (McCuskey et Earnest, 1997; Ndikum-Moffor et coll., 1998)	Nitroxyde de norcocaïne? (oxydation de la norcocaïne)	Toxicomanie	Hépatonécrose; zone-1 ou zone-3 (massive) (Wanless, 1990); absence d'autres substances hépatotoxiques notées au dépistage biologique) Augmentation marquée des aminotransférases sériques	Lésions similaires à celles obtenues expérimentalement (souris)
Ecstasy (Ellis et coll., 1996; Andreu et coll., 1998; Roques, 1998)	3,4-méthylènedioxy méthamphétamine (MDMA)	Antérieurement: anorexigène Actuellement utilisée comme drogue stimulante au cours des «raves»	L'atteinte hépatique aiguë peut survenir isolément ou associée aux autres signes habituels d'intoxication. Rarement rapportée, elle est de pronostic sévère (décès: 20 % environ) Défaillance hépatique aiguë ou suraiguë Hépatite lobulaire et cholestase	Une surveillance stricte des patients intoxiqués est nécessaire. Dans les atteintes aiguës ou suraiguës, la transplantation hépatique est à tenter
DIVERS				
Hyménoptères (Weizman et coll., 1985) (frelon oriental: <i>Vespa orientalis</i>)	multiples substances contenues dans le venin	Les hyménoptères sont responsables de plusieurs milliers de cas d'envenimations par an, principalement par allergie ou par anaphylaxie	Hépatomégalie, transaminases élevées; infiltrations graisseuses microvésiculaires à la biopsie Autres atteintes: rénales, sanguines et neurologiques	Le risque est fonction du nombre de piqûres et du poids du sujet (enfants à risque), car il est nécessaire d'avoir une quantité suffisante de venin pour déclencher l'effet toxique propre
Coup de chaleur (Berger et coll., 2000; Wang et Groopman, 2000)	Hyperthermie	Généralement lors d'exercices physiques intenses	Nécrose hépatique centrolobulaire Cholestase	Peut évoluer vers une défaillance hépatique sévère et conduire au décès Transplantation à envisager
Radiations (Wang et Groopman, 2000)	Dose cumulative de radiations ionisantes supérieures (3000 à 6000 cGy)	Exposition accidentelle (pêcheurs près des zones d'expérimentation atomique)	Hépatite survenant à l'intérieur de 2 à 6 semaines Cirrhose avec fibrose progressive et oblitération des veines centrales	

Bibliographie

- Abbate, M., D. Macconi et G. Remuzzi. «Mechanisms of glomerular injury», dans J. B. Hook et R. S. Goldstein (rédacteurs) *Toxicology of the kidney*, 2^e édition, Raven Press, New York, 1993. p. 153-200.
- Adams, R. M. *Occupational skin disease*, 3^e édition, Saunders, Philadelphie, 1999, 792 p.
- Amin, S., A. Lahti et H. I. Maibach. «Contact urticaria and the contact urticaria syndrome (immediate contact reactions)», dans F. N. Marzulli et H. I. Maibach (rédacteurs) *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chap. 38, Taylor & Francis, Washington, 1996, p. 485-503.
- Andreu, V., A. Mas, M. Bruguera, J. M. Salmeron, V. Moreno, S. Nogué et J. Rodés. «Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity», *J Hepatol*, 29, 3, 1998, p. 394-397.
- Basketter, D., F. Gerberick, I. Kimber et C. Willis. *Toxicology of contact dermatitis: Allergy, Irritancy and Urticaria*, Current toxicology series, John Wiley & Sons, New York, 1999, 180 p.
- Baskurt, O. K., E. Levi, S. Caglayan, N. Dikmenoglu et M. N. Kutman «Hematological and hemorheological effects of air pollution», *Arch Environ Health*, 45, 1990, p. 224-228.
- Beasley, V. R. *Thricothecene mycotoxicosis: pathophysiologic effects*, CRC Press, Boca Raton, 1989, 178 p. (volume 1), 198 p. (volume 2).
- Berger, J., J. Hart, M. Millis et A. L. Baker. «Fulminant hepatic failure from heat stroke requiring liver transplantation», *J Clin Gastroenterol*, 30, 4, 2000, p. 429-431.
- Berndt, W. O. «Effects of selected fungal toxins on renal function», dans J. B. Hook et R. S. Goldstein (rédacteurs) *Toxicology of the kidney*, 2^e édition. Raven Press, New York, 1993.
- Bloom, J. C. «Toxicology of the hematopoietic system», volume 4, dans G. I. Sipes, C. A. McQueen et A. J. Gandolfi (rédacteurs) *Comprehensive toxicology*, Pergamon, New York, London, Amsterdam, 1997, 402 p.
- Bonhomme-Faivre, L., S. Marion, Y. Bezie, H. Auclair, G. Fredj et C. Hommeau. «Study of human neurovegetative and hematologic effects of environmental low-frequency (50-Hz) electromagnetic fields produced by transformers», *Arch Environ Health*, 53, 2, 1998, p. 87-92.
- Bonnette, K. L., D. D. Rodabaugh et C. W. Wilson. «Dermal irritation and sensitization», dans M. J. Derelanko et M. A. Hollinger *CRC Handbook of Toxicology*, chap. 3, CRC Press, New York, 2002, p. 127-201.
- Brailsford, C. S., S. M. Doudar et W. R. Snodgrass. «Clinical hepatotoxicity», dans J. B. Sullivan Jr et G. R. Krieger *Clinical environmental health and toxic exposures*, chapitre 18, 2^e édition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie, 2001, p. 233-247.
- Briascio, M. E. «Indoor air pollution. Are employees sick from their work?», *AAOHNJ*, 38, 8, 1990, p. 375-380.
- Brunner, F. P. et N. H. Selwood. «End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality», *Nephrol Dial Transplant*, 9, 1994, p. 1371-1376.
- Calvert, G. M., K. Steenland et S. Palu. «End-stage renal disease among silica-exposed gold miners», *JAMA*, 111, 1997, p. 1219-1223.
- Chernov, S. M. «Acute ocular injury from hazardous materials», dans J. B. Sullivan et G. R. Krieger (rédacteurs) *Hazardous Materials Toxicology: Clinical Principles of Environmental Health*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1992.
- Choi, W. Y., H. W. Nam, N. H. Kwak, W. Huh, Y. R. Kim, M. W. Kang, S. Y. Cho et J. P. Dubey, «Foodborne outbreaks of human toxoplasmosis», *J Infect Dis*, 175, 5, 1997, p. 1280-1282.
- Coe, J. E. et R. B. Douglas. «Ocular responses to chemical and physical injury», dans C. Zeng, O. B. Dickerson et E. P. Horvath (rédacteurs) *J Occupational medicine*, 3^e édition, Mosby-Year Book, St. Louis, 1994, p. 85-92.
- Cohen, D. E. et R. H. Rice. «Toxic responses of the skin», dans *Casarett and Doull's Toxicology- The basic science of poisons*, 6^e édition, chap. 19, McGraw-Hill (Health Professions Division), 2001, p. 653-671.
- Cooper, P. J., R. Proano, C. Beltran, M. Anselmi et R. H. Guderian. «Onchocerciasis in Ecuador changes in prevalence of ocular lesions in onchocerca volvulus infected individuals over the period 1980-1990», *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 91, 2, 1996, p. 153-158.
- Corsi, A., C. Nucci, D. Knafelz, D. Bulgarini et coll.

- «Ocular changes associated with *Giardia lamblia* infection in children», *Br J Ophthalmol*, 82, 1, 1998, p. 59-62.
- Cousens, S. N., H. Yahaya, I. Murdoch et E. Samaila. «Risk factors for optic nerve disease in communities mesoendemic for savannah onchocerciasis, Kaduna State, Nigeria», *Trop Med Int Health*, 2, 1, 1997, p. 89-98.
- Créppy, E. E., M. Castegnaro et G. Dirheimer. «Ochratoxiose humaine et pathologique», actes du Symposium international: Ochratoxiose humaine et pathologies associées en Afrique et dans les pays en voie de développement (Bordeaux 1993), Éditions INSERM, Paris, 1993, 246 p.
- Cullen, M. R., L. R. Solomon, P. E. Pace, P. Buckley, T. P. Duffy, P. Mcphedran, K. T. Kelsey et C. A. Redlich. «Morphologic, biochemical, and cytogenetic studies of bone marrow and circulating blood cells in painters exposed to ethylène glycol ethers», *Environ Res*, 59, 1992, p. 250-264.
- Cvenkel, B. et M. Globocnik. «Conjunctiva scrapings and impression cytology in chronic conjunctivitis. Correlation with microbiology», *Eur J Ophthalmol*, 7, 1, 1997, p. 19-23.
- Czuppon, A. B., V. Kaplan, R. Speich et X. Baur. «Acute autoimmune response in a case of pyromellitic dianhydride induced hemorrhagic alveolitis», *Allergy*, 49, 5, 1994, p. 337-341.
- Dahl, M. V. «Chronic irritant contact dermatitis: Mechanisms, variables, and differentiation from other forms of contact dermatitis», *Adv Dermatol*, 3, 1988, p. 261-275.
- De Broe, M. E, G. A. Porter, W. M. Bennett et G. A. Verpooten. *Clinical Nephrotoxins. Renal Injury from Drugs and Chemicals*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998, 482 p.
- Desoille, H., J. Schener et R. Truhaut. «Ophtalmologie professionnelle», dans *Précis de médecine du travail*, 4^e édition, chapitre 9, Masson, Paris, 1984, 1116 p.
- Desoille, H., J. Scherrer et R. Truhaut. «Affections hépato-rénales d'origine professionnelle», dans *Précis de médecine du travail*, chapitre VI, 6^e édition, Masson, Paris, 1991, p. 748-756.
- Edgar, J. A., E. Roeder et R. J. Molyneux. «Honey from plants containing pyrrolizide alkaloids: a potential threat to health», *J Agri Food Chem*, 50, 10, 2002, p. 2719-2730.
- Elfarra, A. A. «Aliphatic halogenated Hydrocarbons», dans J. B. Hook et R. S. Goldstein (rédacteurs) *Toxicology of the kidney*, 2^e édition, Raven Press, NewYork, 1993, p. 437-458.
- Ellis, A. J., J. A. Wendon, B. Pertmann et R. Williams. «Acute liver damage and ecstasy ingestion», *Gut*, 38, 3, 1996, p. 454-458.
- Fels, L. M. «Risk assessment of nephrotoxicity of cadmium», *Ren Fail*, 21, 3-4, 1999, p. 275-281.
- Feldman, M., B. E. Scharschmidt et M. H. Sleisenger. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*, 6^e édition, volume 2, W.B. Saunders Company, Philadelphie, 1998.
- Fleming, L. E. et W. Timmeny. «Aplastic anemia and pesticides. An etiologic association?», *J Occup Med*, 35, 1993, p. 1106-1116.
- Fournier, S., S. Deplus, M. Janier, Y. Poinsignon, J. M. Decazes et J. Modair. «Uvéite antérieure chez des patients infectés par le VIH», *La Presse Médicale*, 27, 18, 1998, p. 844-848.
- Franck, C, E. Bach et P. Skov. «Prevalence of objective eye manifestations in people working in office buildings with different prevalences of the sick building syndrome compared with the general population», *Int Arch Occup Environ Health*, 65, 1993, p. 65-69.
- Goyer, R. A., M. G. Cherian, M. M. Jones et Reigart. «Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals», *Environ Health Perspect*, 103, 11, 1995, p. 1048-1052.
- Grant, W. M. et J. S. Schuman. *Toxicology of the Eye*, 4^e édition, Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1993, 1607 p.
- Griffin, P. et R. V. Traux. «The epidemiology of infections caused by *Echerichia coli* 0157/H7, other enterohemorrhagic *E Coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome», *Epidemiol Rev*, 13, 1991, p. 160-194.
- Guiguet, M., E. Beaumelou et J. Y. Mary. «A case-control study of aplastic anaemia; occupational exposures. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anaemia», *Int J Epidemiol*, 24, 1995, p. 993-999.
- Hermansky, S. J. «Cutaneous Toxicology», dans B. Ballantyne et coll. *General & applied toxicology*, volume 1, M. Stockton Press, 1993, 868 p.
- Hodge, W. G., S. R. Seiff et T. P. Margolis. «Ocular opportunistic infection incidences among patients who are HIV positive compared to

- patients who are HIV negative», *Ophthalmology*, 105, 5, 1998, p. 895-900.
- Hotz, P., J. P. Buchet, A. Bernard, D. Lison et R. Lauwerys. «Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study», *Lancet*, 354, 9189, 1999, p. 1508-1513.
- Iliev, D. et B. Wüthrich. «Occupational protein contact dermatitis with type I allergy to different kinds of meat and vegetables», *Int Arch Occup Environ Health*, 71, 4, 1998, p. 289-292.
- Institut de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 2002. www.inserm.fr
- Järup, L., M. Berglund, C. G. Elinder, G. Nordberg et M. Vahter. «Health effects of cadmium exposure — a review of the literature and a risk estimate», *Scand J Work Environ health*, 24, suppl. 1, 1998, p. 1-52.
- Kamijima, M., Y. Nakazawa, M. Yamakawa, E. Shibata, N. Hisanaga, Y. Ono et coll. «Metabolic acidosis and renal tubular injury due to pure toluene inhalation», *Arch Environ Health*, 49, 1994, p. 410-413.
- Kami jo, Y., K. Soma, M. Nishida, A. Namera et T. Ohwada. «Acute liver failure following intravenous methamphetamine», *Vet Hum Toxicol*, 44, 4, 2002, p. 216-217.
- Kaufman, L. D., B. L. Gruber et P. K. Gregersen. «Clinical follow-up and immunogenetic studies of 32 patients with eosinophilia-myalgia syndrome», *Lancet*, 337, 1991, p. 1071-1074.
- Kim, R., A. Rotnitsky, D. Sparrow, S. T. Weiss, C. Wager et H. Hu. «A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function», *JAMA*, 275, 1996, p. 1177-1181.
- Klein, A. S. «Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation», *Am J Med*, 86, 2, 1989, p. 187-193.
- Kwong, Y. L. et T. K. Chan. «Toxic occupational exposures and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria», *Lancet*, 341, 1993, p. 443.
- Larrey, D. «Accidents hépatiques de la phytothérapie», *La Presse Médicale*, 23, 15, 1994, p. 691-693.
- Larrey, D. «Hépatotoxicité: la liste des médicaments s'allonge», *Rev prat, Med Gén*, 575, 2002, p. 773-777.
- Lauwerys, R. R., A. M. Bernard, J. P. Buchet et H. A. Roels. «Assessment of the health impact of environmental exposure to cadmium: contribution of the epidemiologic studies carried out in Belgium», *Environ Res*, 62, 1993, p. 200-206.
- Lisiewicz, J. «Immunotoxic and hematotoxic effects of occupational exposures», *Folia Med Cracov*, 34, 1-4, 1993, p. 29-47.
- Loghman-Adham, M. «Renal effects of environmental and occupational lead exposure», *Environ Health Perspect*, 105, 1997, p. 928-939.
- Lu, F. C. *Basic toxicology: Fundamentals, target organs, and risk assessment*, Taylor & Francis, 1996. 376 p.
- Mackenzie, F. D., L. W. Hirst, D. Battistutta et A. Green. «Risk analysis in the development of Pterygia», *Ophthalmology*, 99, 1992, p. 1056-1061.
- Manteiga, R., D. L. Park et S. S. Ali. «Risks associated with consumption of herbal teas», *Rev Environ Contam Toxicol*, 1997, 150, p. 1-30.
- Marzulli, F. N. et H. I. Maibach. «Allergic Contact Dermatitis», dans F. N. Marzulli et H. I. Maibach (rédacteurs) *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chapitre 11, Taylor & Francis, Washington, 1996a, p. 143-146.
- Marzulli, F. N. et H. I. Maibach. «Photoirritation (phototoxicity, phototoxic dermatitis)», dans F. N. Marzulli et H. I. Maibach (rédacteurs) *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chap. 16, Taylor & Francis, Washington, 1996b, p. 231-237.
- McCarty, L. P. «Chemical agents that cause depigmentation», dans F. N. Marzulli et H. I. Maibach (rédacteurs) *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chap. 20, Taylor & Francis, Washington, 1996, p. 275-282.
- McCuskey, R. S. et D. L. Earnest. «Hepatic and gastrointestinal toxicology», volume 9, dans I. G. Sipes, C. A. McQueen et A. J. Gandolphi (rédacteurs) *Comprehensive toxicology*, Elsevier Science Ltd, New York, 1997, 750 p.
- Meunier, B. C., C. M. Camus, D. P. Houssin, M. J. Messner, A. M. Gerault et B. G. Launois. «Liver transplantation after severe poisoning due to amatoxin-containing Lepiota, Report of three cases», *J Toxicol Clin Toxicol*, 33, 2, 1995, p. 165-171.
- Michelson, A. D. «Thrombocytopenia associated with environmental exposure to polyurethane», *Am J Hemat*, 38, 1991, p. 145-146.
- Michielsen, P. et P. De Schepper. «Trends of analgesic nephropathy in two high-endemic regions with

- different legislation», *J Am Soc Nephrol*, 12, 2001, p. 550-556.
- Monteiro-Riviere, N. A. «Anatomical factors affecting barrier function», dans F. N. Marzulli et H. I. Maibach *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chap. 1, Taylor & Francis, Washington, 1996, p. 3-17.
- Montoya, J. G. et J. S. Remington. «Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis», *Clin Inf Dis*, 28, 2, 1996, p. 277-282.
- Mueller, P. W., L. H. Lash, R. G. Price, H. Stolte, E. Gelpi, T. Maack et W. O. Berndt. «Urinary biomarkers to detect significant effects of environmental and occupational exposure to nephrotoxic. I. Categories of tests for detecting effects of nephrotoxins», *Ren Fail*, 19, 4, 1997, p. 505-521.
- Munan, L., J. P. Thouez, A. Kelly, M. Gagné et D. Labonté. «Relative leucopenia in the peripheral blood of asbestos miners; a epidemiologic analysis», *Scand J Haematol*, 26, 2, 1981, p. 115-122.
- Ndikum-Moffor, E M., T. R. Schoeb et S. M. Roberts. «Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine», *J Pharmacol Exp Ther*, 284, 1, 1998, p. 413-419.
- Niesink, R. J. M. «Dermatotoxicology: toxicological pathology and methodological aspects», dans R. J. M. Niesink et coll. (rédacteurs) *Toxicology - Principles and applications*, chap. 17, CRC Press, New York, 1996, p. 503-529.
- Nishijo, M., H. Nkagawa, Y. Morikawa et coll. «Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow-up», *Occup Environ Med*, 52, 1995, p. 181-184.
- Nixon, R. L. «Contact dermatitis and occupational skin disease», *Med J Aust*, 165, 1, 1996, p. 47-52.
- Nortier, J. L., M. C. Martinez, H. H. Schmeiser, V. M. Arlt, C. A. Bieler, M. Petein, M. F. Depierreux, L. De Pauw, D. Abramowicz, P. Vereerstraeten et J. L. Vanherweghem. «Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi)», *N Eng J Med*, 342, 23, 2000, p. 1686-1692.
- O'Brien, B. L. et L. Khun. «A fatal Sunday brunch: amanita mushroom poisoning in a Gulf Coast family», *Am J Gastroenterol*, 91, 3, 1996, p. 581-583.
- OECD. «Risk reduction monograph No 5: Cadmium», Environment monograph series No 104, Organisation for economic cooperation and development, Paris, 1994, 196 p.
- OMS. «Maladie alcoolique du foie», dans *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*, 10^e révision, vol. 1, 1993, p. 623-628.
- Osterode, W., U. Barnas et K. Geissler. «Dose dependent reduction of erythroid progenitor cells and inappropriate erythropoietin response in exposure to lead: new aspects of anaemia induced by lead», *Occup Environ Med*, 56, 2, 1999, p. 106-109.
- Papanicolaou, N., G. Paspatis, A. Dermitzakis, E. Tzortzakakis, E. Charalambous et A. M. Tsatsakis. «Case report. Neutropenia induced by paraquat poisoning», *Hum Exp Toxicol*, 20, 1, 2001, p. 597-599.
- Parmet, A. J. «Cases from the aerospace medicine residents' teaching file. Case # 62. Hypoxia», *Aviat Space Environ Med*, 66, 12, 1995, p. 1215-1216.
- Perkins, E. S. «The association between Pinguicula, Sunlight and Cataract», *Ophthalmic Res*, 17, 1985, p. 325-330.
- Plaa, G. L. et M. Charbonneau. «Detection and evaluation of chemically induced liver injury», dans A. W. Hayes *Principles and methods of toxicology*, chapitre 23, 3^e édition, Raven Press, New York, 1994, p. 839-870.
- Potts, A. M. «Toxic response of the eye», dans C. D. Klaassen, M. O. Amdur et J. Doull (rédacteurs) *Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons*, 5^e édition, chapitre 20, McGraw-Hill, New York, 1996, 1112 p.
- Ravnskov, U. «Hydrocarbons may worsen renal function in glomerulonephritis: a meta-analysis of the case-control studies», *Am J Ind Med*, 37, 6, 2000, p. 599-606.
- Rietschel, R. L. et J. E. Fowler. *Fisher's contact dermatitis*, 5^e édition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie, 2001, 862 p.
- Roman, E., V. Beral, S. Sanjose, R. Schilling et A. Watson. «Pernicious anaemia in the textile industry», *Brit J Occup Med*, 48, 5, 1991, p. 348-352.
- Roques, V. «Hépatite aiguë à l'ectasy», *La Presse Médicale*, 27, 10, 1998, p. 468-470.
- Rosenstock, L. et M. R. Cullen. «Skin disease», dans *Clinical occupational medicine*, W.B. Saunders Co., Philadelphie, 1986, p. 147-173.

- Santra, A., J. Das Gupta, B. K. De, B. Roy et D. N. Guha Mazumder. «Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity», *Indian J Gastroenterol*, 18,4, 1999, p. 152-155.
- Sargent, J. D., T. A. Stukel, M. A. Dalton, J. L. Freeman et M. J. Brown. «Iron deficiency in Massachusetts communities: socio-economic and demographic risk factors among children», *Am J Public Health*, 86, 1996, p. 544-550.
- Schlegel, L., C. Chaumcil, S. Quesnot, Y. Pean et Y. Scat. «Etude rétrospective de la prévalence et de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées d'échantillons oculaires», *J Fr Ophthalmol*, 18,4, 1995, p. 250-258.
- Scholz, B. D., R. Gross, W. Schultink et S. Sastroamidjojo. «Anaemia is associated with reduced productivity of women workers even in less physically strenuous tasks», *Brit J Nutr*, 77, 1, 1997, p. 47-57.
- Sherman, D. I. N. et R. Williams. «Liver damage: mechanisms and management», *Brit Med Bulletin*, 50, 1, 1994, p. 124-138.
- Silbergeld, E. K. «Chemicals and chloracne», dans E. N. Marzulli et H. I. Maibach (rédacteurs) *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chap. 18, Taylor & Francis, Washington, 1996, p. 249-263.
- Smith, C. K. et S. A. M. Hotchkiss. *Allergic contact dermatitis. Chemical and metabolic mechanisms*, Taylor & Francis, New York, 2001, 310 p.
- Stengel, B., S. Cénéé, J. C. Limasset et coll. «Organic solvent exposure may aggravate the risk of glomerular nephropathies with chronic renal failure», *Int J Epidem*, 24, 1995, p. 427-434.
- Stickel, E., D. Schuppan, E. G. Hahn et H. K. Seiz. «Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis». *Gut*, 51, 2002, p. 132-139.
- Sullivan, J. B. Jr, J. S. Weiss et G. R. Krieger. «Clinical hematotoxicology», dans J. B. Sullivan Jr et G. R. Krieger *Clinical environmental health and toxic exposures*, chap. 28, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie, 2001, p. 373-389.
- Toro, J. R., P. G. Engasser et H. I. Maibach. «Cosmetic reactions», dans F. N. Marzulli et H. I. Maibach *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chap. 47, Taylor & Francis, Washington, 1996, p. 607-642.
- Van Den Berghe, H., K. Vermaelen, C. Meccuci, D. Barbieri et G. Tricot. «The 5q- anomaly», *Cancer Genet Cytogenet*, 17, 3, 1985, p. 189-255.
- Vanherweghem, J. L. «Une nouvelle forme de néphropathie secondaire à l'absorption d'herbes chinoises», *Bull et Mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 149, 1994, p. 128-140.
- Voelz, G. L. «Ionizing radiation», dans C. Zenz et coll. *Occupational medicine*, 3^e édition, chap. 27, Mosby, 1994, p. 393-427.
- Wang, J. S. et J. D. Groopman. «Hepatic disorders», dans B. S. Levy et D. H. Wegman, *Occupational Health: recognizing and preventing work-relateds disease and injury*, chapitre 34, 4^e édition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie, 2000.
- Wanless, I. R., S. Dore, N. Gopinath, J. Tan, R. Cameron, E. J. Heathcote, L. M. Blendis et G. Levy. «Histopathology of cocaine toxicity. Report of four patients», *Gastroenterology*, 98, 2, 1990, p. 497-501.
- Waring, G. O., A. Malaty, H. Grossniklaus et H. Kaj. «Climatic proteoglycan stromal keratopathy, a new corneal degeneration», *Am J Ophthalmol*, 120,3, 1995, p. 330-341.
- Wedeen, R. P. «Chromium-induced kidney disease», *Environ Health Prospect*, 92, 1991, p. 71-74.
- Wedeen, R. P. «Heavy metals and the kidney», dans S. Cameron, A. M. Davison, J. P. Grünfeld et E. Ritz (rédacteurs), Oxford University Press, 1992, p. 837-48.
- Weizman, Z., H. Mussafi, J. S. Ishay, Y. Shvil, K. Goitein, N. Livni et R. J. Deckelbaum. «Multiple hornet stings with features of Reye' s syndrome», *Gastroenterology*, 89, 6, 1985, p. 1407-1410.
- Weltfriend, S., M. Bason, K. Lammintausta et H. I. Maibach. «Irritant dermatitis (irritation)», dans E. N. Marzulli et H. I. Maibach *Dermatotoxicology*, 5^e édition, chap. 8, Taylor & Francis, Washington, 1996, p. 87-118.
- Wittenberg, S. «Solar radiation and the eye: a review of knowledge relevant to eye care», *Am J Optom Phy Opt*, 63, 8, 1986, p. 676-689.
- WHO. *Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals*, Environmental Health Criteria 199, World Health Organization, Genève, 1991a, 226 p.

- WHO. *Inorganic mercury*, Environmental Health Criteria 118, World Health Organization, Genève, 1991b, 168 p.
- WHO. *Cadmium*, Environmental Health Criteria 134, World Health Organization, Genève, 1992, 280p.
- WHO. *Inorganic lead*, Environmental Health Criteria 165, World Health Organization, Genève, 1995, 300 p.
- Wrbitzky, R. «Liver function in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide during the production of synthetic textiles», *Int Arch Occup Environ Health*, 72, 1, 1999, p. 19-25.
- Zimmerman, H. J. et K. G. Ishak. «Hepatic injury due to drugs and toxins», dans R. N. M. MacSween, A. D. Burt, B. C. Portmann, K. G. Ishak, P. J. Scheurer et P. P. Anthony (rédacteurs) *Pathology of the liver*, chapitre 14, 4^e édition, Churchill Livingstone, Londres, 2002, p. 621-709.
- Zlateva, V., R. Toncheva et A. Andreev. «Epidemiological studies on occupational eye pathology», *Eur J Ophthalmol*, 6, 4, 1996, p. 440-445.

