

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 3, juillet 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



EXPOSITION CHRONIQUE AU NAPHTALÈNE

Pierre-Yves Tremblay, M. Sc.

Pharmacologue, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Nathalie St-Onge, M.D.

Omnipraticienne, Clinique médicale des Vents et Marées

Albert J. Nantel, M.D.

Toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Onil Samuel, B. Sc.

Expert en pesticides, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

En mars 2012, Santé Canada a décidé d'imposer de nouvelles exigences d'étiquetage et d'emballage des boules à mites contenant du naphthalène, laissant aux fabricants jusqu'au 30 septembre 2013 pour s'y conformer.⁽¹⁾ Cette réévaluation a pour but de réduire la dose d'application maximale, d'ajouter des directives indiquant d'entreposer le produit dans un endroit sec hors de portée des enfants et des animaux, d'ajouter des directives indiquant d'ouvrir le produit dans un espace bien aéré et de refermer soigneusement le contenant après l'application, en plus de restreindre l'utilisation des boules à mites et de paillettes antimites à l'intérieur seulement, dans des contenants hermétiques. Santé Canada mentionne également dans son avis que l'utilisation des boules à mites et des paillettes antimites à l'extérieur des habitations n'a pas été homologuée au Canada, ce qui pourrait compromettre la santé humaine et animale, et que le consommateur devrait utiliser exclusivement les pesticides homologués.

Le principal ingrédient actif des boules à mites est le naphthalène, aussi connu sous le nom de naphthaline. Ce composé est très volatil à température ambiante et produit une odeur caractéristique détectable à des concentrations aussi faibles que 0,04 ppm. L'inhalation, l'ingestion et l'exposition cutanée sont les trois principales voies d'absorption reliées au naphthalène. Ce dernier gagne rapidement la circulation sanguine systémique, traverse la barrière placentaire et peut s'accumuler dans différents gras. Le potentiel toxique du naphthalène provient de sa métabolisation en métabolites actifs.

L'objectif de cet article est de présenter un cas d'exposition chronique au naphthalène, puis de réviser les propriétés de cette substance.

Description d'un cas

Monsieur CM, un homme d'une cinquantaine d'années, non-fumeur depuis 36 ans, est traité depuis plusieurs années pour un problème d'hyperostose dorsale (maladie de Forestier ou

D.I.S.H.), une arthrite psoriasique, une hypertension artérielle et un psoriasis cutané. Bien avant que les diagnostics de maladies rhumatologiques ne soient posés, c'était un homme robuste qui travaillait comme réparateur de moteurs industriels. Il avait rencontré un hématologue qui avait expliqué sa propension à saigner facilement par une fragilité capillaire avec thrombocytopénie légère plutôt que par une maladie de Von Willebrand, puisque le facteur VIII de la coagulation était normal. Un peu plus tard, on remarquait une pancytopenie légère qui n'avait pas de conséquence sur le plan clinique. Lorsque les douleurs musculosquelettiques sont devenues sévères au point d'entraver un fonctionnement normal tant au travail qu'à la maison, et que les diagnostics énoncés plus haut ont été clairement établis, il y a eu tout un processus de mis en branle pour prouver que Monsieur CM était devenu invalide.

Il y a 3 ans, pour remercier leur médecin de famille, Monsieur CM et sa conjointe lui ont offert un magnifique panier rempli de bonnes choses à manger et à boire, le tout fait à la maison et très bien présenté. La famille du médecin était enchantée de ce magnifique cadeau, mais après avoir dégusté quelques bouchées, ils ont rapidement réalisé que tout goûtait et sentait la « boule à mites », même le contenu des conserves de fruits et de légumes. Avec regret, ils ont dû détruire tout ce que contenait le panier. À ce moment-là, ils avaient associé le problème aux tissus décoratifs utilisés, ou encore au panier lui-même.

Début décembre 2011, même scénario, sauf qu'en plus du panier, un incroyable pain de ménage chaud a été livré. Rapidement, la fameuse odeur a été détectée, mais la famille du médecin a quand même essayé de manger quelques aliments, entre autres de belles rôties avec les cretons maison le lendemain matin. Malheureusement, le goût du naphthalène dans ce pain croustillant était très prononcé, suivi d'éructions qui ont perduré pendant plusieurs heures. Encore une fois, il a fallu détruire toutes les denrées alimentaires.

Le 23 décembre 2011, le médecin décide d'effectuer une recherche sur UpToDate pour vérifier les effets nocifs du naphthalène, puis de contacter le Centre antipoison du Québec. Puisqu'il s'agissait d'une exposition chronique, ce dernier réfère donc le médecin au pharmacien de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), avec lequel la communication s'effectua seulement après la période des Fêtes. Le médecin lui fait part de ses inquiétudes concernant son patient et son épouse qui devaient être exposés à cette substance de façon chronique et importante. Après quelques démarches et discussions, le couple a admis qu'ils gardaient des boules à mites dans la réserve à bois située au sous-sol, pour éviter que de la vermine puisse s'y installer. Le garde-manger est situé sur le même plancher. Malgré qu'ils ne percevaient pas eux-mêmes la présence de cette odeur particulière, ils ont décidé d'emblée de retirer ce contaminant du sous-sol et ont accepté de se soumettre à des analyses toxicologiques pour vérifier la présence des métabolites du naphthalène dans leur urine. Plusieurs semaines plus tard, les prélèvements ont été effectués et envoyés au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ. Les résultats de ces dosages urinaires étaient encore élevés, même si les boules à mites avaient été retirées depuis plusieurs semaines déjà de leur environnement. Dans l'urine de Monsieur CM et de sa conjointe, on a retrouvé respectivement 170 µg/l et 240 µg/l de 1-naphtol, puis 34 µg/l et 64 µg/l de 2-naphtol. Ces résultats permettent de croire qu'il y avait encore présence de cette substance extrêmement volatile dans leur habitation, et que tous les matériaux du sous-sol devaient en être imprégnés. L'hypothèse qu'il y ait eu

accumulation dans les tissus adipeux des patients avec une redistribution vers la circulation sanguine avec le temps est aussi possible.

Utilisation et propriétés physiques

Le naphthalène (C₁₀H₈) est un hydrocarbure aromatique bicyclique utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de nombreux composés organiques (anhydride phtalique, colorants, plastifiants, solvants, insecticides, agents de tannage, etc.). Il est aussi très utilisé comme répulsif pour les mites.⁽²⁾ Il est de couleur blanche, possède une odeur caractéristique de goudron et prend la forme de cristaux, de poudre, d'aiguilles ou d'écaillés.⁽³⁾ À température ambiante, le naphthalène se sublime et émet des vapeurs facilement perceptibles par l'odorat humain à partir de 0,04 ppm.⁽²⁾

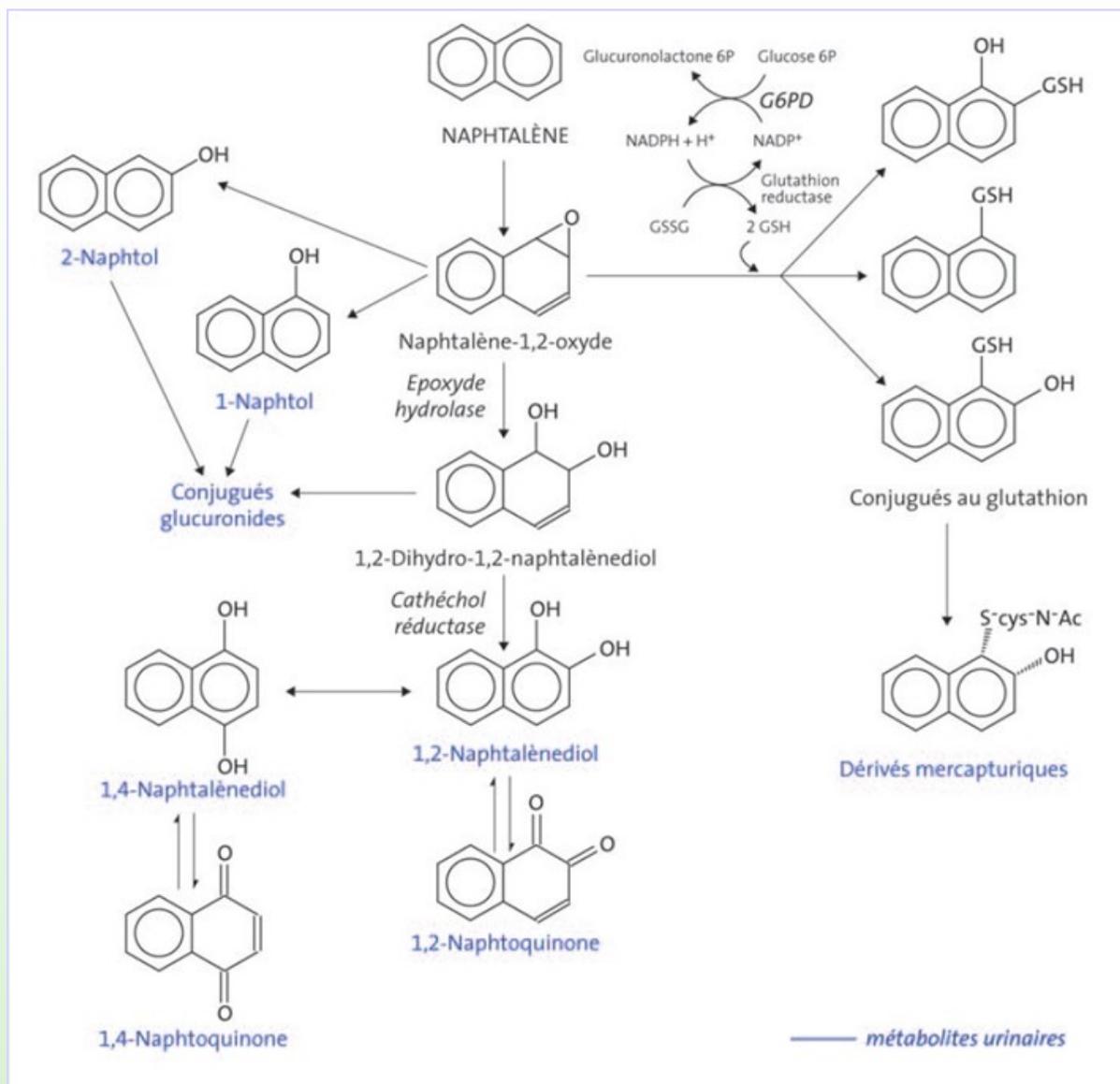
Toxicocinétique

Chez l'humain, l'absorption du naphthalène est très peu documentée. Cependant, en raison des effets toxiques observés, on croit que le naphthalène se retrouve rapidement dans la circulation sanguine systémique par l'entremise du tractus gastro-intestinal.^(4, 5) L'inhalation, l'ingestion et l'exposition cutanée sont les trois principales voies d'absorption reliées au naphthalène.^(2, 6)

Le naphthalène gagne rapidement la circulation sanguine systémique, traverse la barrière placentaire et s'accumule principalement dans les tissus graisseux et dans le lait maternel.^(4, 5) La capacité du naphthalène à traverser la barrière hématoencéphalique n'a pas encore été étudiée.

Le métabolisme du naphthalène a été largement étudié in vivo. Le potentiel toxique de ce composé est bien compris puisque la métabolisation de celui-ci génère un certain nombre de métabolites actifs. Les principaux métabolites actifs sont le naphthalène 1,2-oxyde, le 1,2-naphtoquinone, et le 1,4-naphtoquinone.⁽⁷⁾ La phase initiale du métabolisme du naphthalène est une réaction d'époxydation par le cytochrome P450, conduisant à la formation de naphthalène 1,2-oxyde. Cet époxyde est relativement instable et peut subir un réarrangement spontané en 1-naphtol ou 2-naphtol. La formation de 1-naphtol est favorisée par rapport à celle du 2-naphtol.^(7, 8) Ceux-ci peuvent à leur tour être conjugués à des groupements glucuronides ou sulfates qui favoriseront leur excrétion urinaire. Le 1-naphtol peut subir également une oxydation en 1,4-naphtoquinone, induisant une toxicité et à la formation d'adduits.⁽⁶⁾ Le 1,2-naphtoquinone est un autre métabolite toxique pouvant être formé à partir de l'oxydation du naphthalène 1,2-oxyde.^(6, 7) Le naphthalène peut aussi subir une méthylation pour former du 1-méthyl-naphtalène et du 2-méthyl-naphtalène. Le premier composé serait moins toxique que le naphthalène.⁽⁹⁾ La majorité des dérivés du naphthalène sont éliminés dans l'urine, exception faite des dérivés conjugués au glutathion ou à la cystéine qui seront excrétés dans la bile.⁽⁸⁾ La figure 1 résume l'ensemble du métabolisme du naphthalène.

Figure 1 – Métabolisme du naphthalène⁽²⁾



Mécanisme de toxicité

La formation du métabolite époxyde serait responsable de l'hémolyse et plus sérieusement, des nécroses hépatiques.⁽⁶⁾ Le principal facteur de limitation de la toxicité du naphthalène est le taux de glutathion réduit capable de se conjuguer avec les différents métabolites du naphthalène pour favoriser leur élimination. Le glutathion oxydé est réduit par le glutathion réductase, une enzyme qui nécessite le NADPH comme cofacteur. La principale source de NADPH dans les globules rouges est l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Les personnes déficientes en G6PD, ainsi que les nouveau-nés dont le foie est encore immature, sont plus sensibles à la toxicité du naphthalène.^(2, 6)

Toxicité aiguë

Une exposition aiguë à la suite de l'inhalation ou de l'ingestion de naphthalène peut causer des signes et des symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, confusion, sueurs profuses, fièvre, tachycardie, tachypnée et agitation.⁽⁶⁾ Dans certains cas, cela peut conduire à des convulsions ou à un coma.^(8, 10) Le signe le plus caractéristique d'une intoxication aiguë au naphthalène est une hémolyse intravasculaire, qui a été rapportée en particulier chez les enfants ayant une déficience en G6PD. Ceci peut provoquer des effets tels : anémie, leucocytose, fièvre, hématurie, jaunisse et insuffisances rénale ou hépatique.^(8, 10) L'exposition cutanée aiguë au naphthalène peut provoquer une irritation légère et même une dermatite.^(8, 10) Si une forte quantité de naphthalène est absorbée par la peau, une toxicité systémique similaire à celle observée après l'inhalation ou l'ingestion sera générée.^(6, 8) Une exposition oculaire peut provoquer une irritation des yeux, des lésions de la cornée et peut entraîner la formation d'opacités du cristallin et dans certains cas la formation de cataractes.^(8, 10) Afin de limiter les risques de toxicité aiguë, la limite d'exposition professionnelle au naphthalène a été établie à 10 ppm ou 50 mg/m³.⁽²⁾

Toxicité chronique

Il existe une forte ressemblance entre les effets indésirables observés à la suite d'une exposition chronique et aiguë. Pour l'exposition chronique par inhalation, on rapporte principalement des nausées, céphalées, sensation de malaise, anémie hémolytique, cataractes, lésions pulmonaires de type inflammatoire chronique et dans de plus rares cas de troubles rénaux et hépatiques.^(3, 6) Il est cependant peu commun que les expositions chroniques soient assez importantes pour générer une toxicité apparente. La présence d'anémie hémolytique chez le nouveau-né a été constatée suivant le passage du naphthalène à travers la barrière placentaire.^(2, 3) La présence d'une anémie sévère (hémoglobine à 70 g/L) a également été rapportée chez une adolescente ayant développé une dépendance psychologique à l'inhalation chronique de vapeur de naphthalène.⁽¹¹⁾ Les expositions chroniques à de nombreux xénobiotiques volatils sont associées à une dysfonction olfactive. Pour ce qui est des hydrocarbures, on rapporte la présence d'anosmie (l'incapacité à détecter les odeurs) ou d'hyposmie (une diminution de la perception de certaines odeurs).⁽¹²⁾

Le naphthalène est classé en tant que substance cancérigène de catégorie 3 (substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles, mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante) par l'Union européenne (UE), dans le groupe 2B (peut-être cancérigènes) par le Centre international de Recherche sur le cancer (CIRC) et dans le groupe C (possiblement cancérigène chez l'humain) par l'United State Environmental Protection Agency (US-EPA).⁽³⁾ Selon l'UE, le naphthalène ne posséderait pas de potentiel génotoxique.⁽¹³⁾ Les effets du naphthalène sur la reproduction n'ont pas été étudiés, et ne sont donc pas classés par l'UE.⁽³⁾ Finalement, la valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI) pour le naphthalène a été établie à 10 µg/m³ pour une exposition supérieure à 1 an.⁽¹⁴⁾

Analyses toxicologiques

Entre 2003 et 2004, les niveaux urinaires en 1-naphtol et en 2-naphtol ont été mesurés chez la population générale américaine. Un résumé de ces résultats a été publié dans le Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals réalisé par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC).⁽¹⁵⁾ Des concentrations moyennes urinaires de l'ordre de 2,55 µg/l en 1-naphtol et de 2,99 µg/l en 2-naphtol ont été mesurées. La présence de 1-naphtol et de 2-naphtol urinaire reflète généralement une exposition récente, mais ne signifie pas automatiquement la présence d'effets néfastes sur la santé. Il a été observé que les fumeurs avaient généralement des concentrations de 2 à 3 fois plus élevées en métabolites du naphtalène, comparativement à ceux observés chez la population générale. Chez les travailleurs exposés au naphtalène, des concentrations de 2 à 100 fois supérieures à la normale ont été observées.⁽¹⁵⁾

Deux études effectuées par Bieniek et collab. ont permis d'évaluer l'exposition chronique de certains travailleurs au naphtalène. Dans la première étude, des concentrations urinaires du métabolite 1-naphtol de l'ordre de 400 à 34 600 µg/l avec un taux d'excrétion moyen de 570 µg/h ont été mesurées dans l'urine de travailleurs exposés quotidiennement à des vapeurs de naphtalène. En comparaison, une concentration urinaire moyenne de 1-naphtol de l'ordre de 120 µg/l, couplée à un taux d'excrétion moyen de 7 µg/h, a été mesurée chez des travailleurs non exposés au naphtalène.⁽¹⁶⁾ Dans la seconde étude, les concentrations urinaires de 1-naphtol et de 2-naphtol ont été mesurées. Des concentrations urinaires entre 660 et 980 µg/l de 1-naphtol et entre 300 et 320 µg/l de 2-naphtol ont été mesurées chez des travailleurs exposés au naphtalène, comparativement à des moyennes de 13 µg/l en 1-naphtol et de 9 µg/l en 2-naphtol chez des travailleurs non exposés.⁽¹⁷⁾

Conclusion

Les intoxications aiguës et chroniques au naphtalène génèrent des effets néfastes très similaires. Pour l'intoxication par inhalation, on parle de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, confusion, sueurs profuses, fièvre, tachycardie, tachypnée et agitation. Le signe de toxicité importante d'une exposition aiguë au naphtalène est l'hémolyse intravasculaire.

L'hyposmie que présentent Monsieur CM et sa conjointe pourrait être expliquée par l'exposition chronique à cette substance. Plusieurs semaines après le retrait des boules à mites de leur environnement, les concentrations urinaires des métabolites du naphtalène étaient en moyenne 80 fois (1-naphtol) et 56 fois (2-naphtol) supérieures aux valeurs normales rapportées par la CDC, et équivalentes à celles retrouvées chez des travailleurs exposés. L'hypothèse que la légère pancytopenie présente chez Monsieur CM soit induite par l'exposition chronique aux vapeurs de naphtalène devrait également être considérée.

Selon Santé Canada, le naphtalène n'est pas homologué comme pesticide d'usage extérieur et le consommateur ne devrait pas l'utiliser pour cette indication. Cependant, aucune alternative n'est proposée dans leur norme d'étiquetage publié en mars 2012, et le produit restera tout de même disponible pour usage domestique à l'intérieur des habitations. De nouvelles règles d'utilisation seront toutefois prescrites sur l'étiquette.

Pour toute correspondance

Pierre-Yves Tremblay
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4653
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Nouvelles exigences d'étiquetage et d'emballage des boules-à-mites contenant du naphthalène. Santé Canada 2012-03-28. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012_46-fra.php (consulté le 2012-05-02).
- 2) Bonnard N, Jargot D, Lafon D, Miraval S, Schneider O. Fiche Toxicologique (FT 204): Naphtalène. Institut National de Recherche et de Sécurité 2007. [En ligne] <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20204> (consulté le 2011-11-25).
- 3) Bisson M, Houeix N. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques: Naphtalène. INERIS 2011-03-08. [En ligne] www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2807.
- 4) Pellizzari ED, Hartwell TD, Harris BS, III, Waddell RD, Whitaker DA, Erickson MD. Purgeable organic compounds in mother's milk. Bull Environ Contam Toxicol 1982 Mar;28(3):322-8.
- 5) Stanley J.S. Broad scan analysis of the FY82 national human adipose tissue survey specimens, Vol I. Executive summary. Environmental Protection Agency, Office of Toxic substances 1986;Executive Summary (EPA-560/5-86-035)(Washington DC).
- 6) Wakefield JC. Naphtalene: Toxicological Overview. Health Protection Agency 2007;(1):1-9. [En ligne] http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1203084377981.
- 7) Agency of Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene and 2-methylnaphthalene. US Department of Health and Human Services: Atlanta, US 2005.
- 8) International Programme on Chemical Safety. Naphtalene. Poisons Information Monograph. WHO: Geneva 2000.
- 9) Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene. U S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 2005-08;1-379. [En ligne] <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp67.pdf>.
- 10) Canadian Centre of Occupational Health and Safety. Naphtalene, Cheminfo. CCOHS2005.

- 11) Praharaj SK, Kongasseri S. Naphthalene addiction. *Subst Abus* 2012 Apr;33(2):189-90.
- 12) Chiang WK. Otolaryngologic principles. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. McGraw Hill; 2011. p. 292-302.
- 13) AFSSET. Rapport d'expertise collective: Valeurs guides de qualité d'air intérieur; Le naphthalène. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail 2009-08. [En ligne] http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/268386155410564858309119060234/VGAI_naphtalene_afsset_2009.pdf (consulté le 2011-11-25).
- 14) AFSSET. Avis: Valeurs guides de qualité d'air intérieur: Le Naphtalène. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail 2009-08;-4. [En ligne] http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/268386155410564858309119060234/VGAI_naphtalene_afsset_2009.pdf.
- 15) CDC. The fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (NHANES 2009). National Center for Environmental Health 2011. [En ligne] <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>.
- 16) Bieniek G. The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. *Occup Environ Med* 1994 May;51(5):357-9.