

**PLUSIEURS FACTEURS ONT PU
FAVORISER LE DEVELOPPEMENT
DE LA TOXICOLOGIE
NEUROCOMPORTEMENTALE.**

PAR EXEMPLE :

- Les progrès de la prévention en milieu industriel ont déplacé les niveaux de risque.
- Regain d'intérêt pour les maladies altérant les fonctions cognitives. Ex : maladie d'Alzheimer.
- Emergence de troubles du comportement (Toxicomanies) liés à l'utilisation de substances psycho-actives.

TROUBLES LIÉS A L'UTILISATION D'UNE SUBSTANCE

DSM IV

Delirium

Démence

Trouble mnésique

Trouble psychotique (délire et/ou
hallucinations)

Trouble de l'humeur

Trouble anxieux

Dysfonction sexuelle

Trouble du sommeil

+ « flashbacks » liés aux hallucinogènes

Le terme de démence doit être
compris au sens du DSM IV :
déficits cognitifs multiples

(par opposition à un trouble isolé
mnésique par exemple. Alzheimer
vs Korsakoff.)

Mais la gravité est cotée sur un
autre axe dans le DSM IV

POUR LE MÉDECIN INTERNISTE : DEUX NOUVEAUTÉS

Les symptômes des troubles mentaux organiques sont d'une grande banalité
asthénie, céphalées, irritabilité...

Mises sur le compte de la fatigue, la distraction...

Mais en pratique, la symptomatologie fonctionnelle est rarement "exubérante"

La nécessaire prise en compte de l'arrière plan socio-culturel.

LES PERTURBATIONS COGNITIVES

Peuvent rester longtemps
inapparentes pour le sujet et son
entourage

mais :

Elle perturbent le confort de vie.

Elles aggravent les risques
d'accidents (de la route mais aussi
du travail, domestiques...).

Elles constituent un handicap pour la
vie relationnelle

CHEZ UNE PERSONNE AYANT DES TROUBLES COGNITIFS

Le maintien d'une activité est parfois possible : expérience.

Mais l'apprentissage de nouvelles fonctions est impossible. Pas de réinsertion possible.

Attention aux changements de postes en médecine du travail !

PRODUITS SUSCEPTIBLES D'ALTERER LES FONCTIONS COGNITIVES (MILIEU INDUSTRIEL ET ENVIRONNEMENT GENERAL)

Plomb

Solvants

Mercure

Aluminium

Arsenic

Insecticides organophosphorés

Monoxyde de carbone

...

PLOMB

Chez l'enfant : fréquence des intoxications sous-estimée.

Nombreux cas à New York.

Plus récemment à Paris :

- . Milieux défavorisés.

- . Appartements vétustes

Fréquence des séquelles psychiques après intoxications aiguës.

Possibilité d'intoxications chroniques se traduisant exclusivement par des anomalies du développement intellectuel.

PLOMB (II)

Néanmoins, le rôle des facteurs de confusion est difficile à éliminer.

Le contexte socio-économique peut être doublement responsable.

- d'une absorption excessive de plomb (appartements vétustes).
- de troubles du développement intellectuel.

PLOMB (III)

En milieu professionnel, les ouvriers exposés professionnellement au plomb ont une fréquence anormale de troubles de l'humeur et de plaintes psycho-somatiques (céphalées, insomnies, gastralgies...)

En outre :

Baisse des performances observée pour toute une série de tests psychométriques.

Résultats concordants sur un grand nombre d'études dans de multiples pays

PLOMB (IV)

Première maladie professionnelle
reconnue pour les troubles
cognitifs:

1991 :

altération des fonctions cognitives

dont l'organicité est confirmée par
des méthodes objectives

après exclusion des manifestations
chroniques de la maladie
alcoolique

Devenu en 2008 :

Encéphalopathie chronique constituée par 3 des 5 anomalies suivantes

- Ralentissement psychomoteur
- Altération de la dextérité
- Déficit de la mémoire épisodique
- Troubles des fonctions exécutives
- Diminution de l'attention

En outre :

- Pas d'aggravation à l'arrêt de l'exposition : répétition des tests 6 mois
- Exclusion de la maladie alcoolique
- Antécédents de plombémie $> 400\mu\text{g/l}$

SOLVANTS ORGANIQUES

Effets démontrés chez les sniffers : plusieurs cas de démence ont été rapportés.

Dans l'industrie ?

Très utilisés mais concentrations beaucoup plus faibles.

Études actuellement contradictoires mais effet possible pour de fortes expositions.

SOLVANTS ET TROUBLES MENTAUX ORGANIQUES

Etudes réalisées à partir de :

registres d'invalidité NON

Consultations hospitalières NON

Etudes en entreprise OUI

.

Difficultés :

Variabilité des tests utilisés

Quand une étude est-elle positive ?

Le problème des témoins

Exposition "aiguë" ou "chronique" ?

Mesurer l'exposition, surtout si mélanges de solvants.

SOLVANTS ET TROUBLES MENTAUX ORGANIQUES

Il existe une majorité d'études positives mais d'autres sont "négatives"

Les cas observés correspondent à des expositions élevées supérieures aux VME actuellement préconisées

Peu de corrélations entre les altérations des tests psychométriques et les données électrophysiologiques ou d'imagerie

50 patients ayant des troubles cognitifs authentifiés par des tests

Potentiels évoqués : quelques modifications des amplitudes

Débit cérébral régional : globalement, pas de différences

Révision du tableau 84. Affections engendrées par les solvants organiques

2007 :

Encéphalopathie

Altération de 3 des 6 anomalies suivantes :

- Ralentissement psychomoteur
- Troubles de la mémoire
- Troubles de la dextérité
- Troubles de l'organisation visuelle
- Troubles des fonctions executives
- Troubles de l'attention

En outre :

Pas d'aggravation à l'arrêt de l'exposition : répétition des tests au bout de six mois

Et l'alcool ?

**Des encéphalopathies compliquant la
consommation d'alcool sont connues
de longue date**

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff

Troubles mnésiques

**Atteinte des tubercules mamillaires, de
l'hippocampe du thalamus...**

Carence en vitamine B1

La maladie de Marchiafava-Bignami

Démence, troubles de la marche

Nécrose des corps calleux

Cause inconnue

La myélinolyse centro-pontine

Démence, troubles de la conscience

Lyse de la myéline de la région du pont

Variations brutales de la natrémie

Les troubles cognitifs

Ont une fréquence beaucoup plus élevée lors de l'alcoolodépendance

Plus de la moitié des patients suivis en milieu spécialisé ont une association de troubles :

- De la mémoire
- De l'organisation visuo-spatiale
- De l'attention
- Des fonctions exécutives

Associés à un ralentissement psycho-moteur

Théorie du « Continuum »

Le syndrome de Korsakoff serait la forme la plus grave des troubles cognitifs et la plus facilement identifiable

Mais en fait

Le syndrome de Korsakoff survient brutalement,

Les lésions anatomiques sont très limitées

Donc

Plusieurs causes possibles des troubles cognitifs



Théorie du « vieillissement accéléré »

Perte neuronale aggravée par la consommation d'alcool

Mais en fait

Réversibilité des lésions qui concernent, essentiellement, la substance blanche

Donc

La cause des troubles reste mystérieuse

54 patients atteints de troubles cognitifs graves

43 hommes et 11 femmes. Age moyen :
51,5 ans

Tous en arrêt de travail depuis au
moins un mois

Pour 21 d'entre eux : précédemment
en activité professionnelle

Chez 33 autres : RMI, AAH ou
invalidité

Suivi : 2 à 5 ans

17 : perdus de vue

16 : stabilisation ou aggravation

21 : évolution favorable

15 Abstinance complète

10 Reprise d'activité professionnelle

12 Amélioration de la qualité de vie

Apport de l'Imagerie par Résonnance Magnétique

Dans notre expérience :

Chez deux patients qui avaient eu une encéphalopathie d'évolution réversible

Myélinolyse centro-pontine

Syndrome de Wernicke

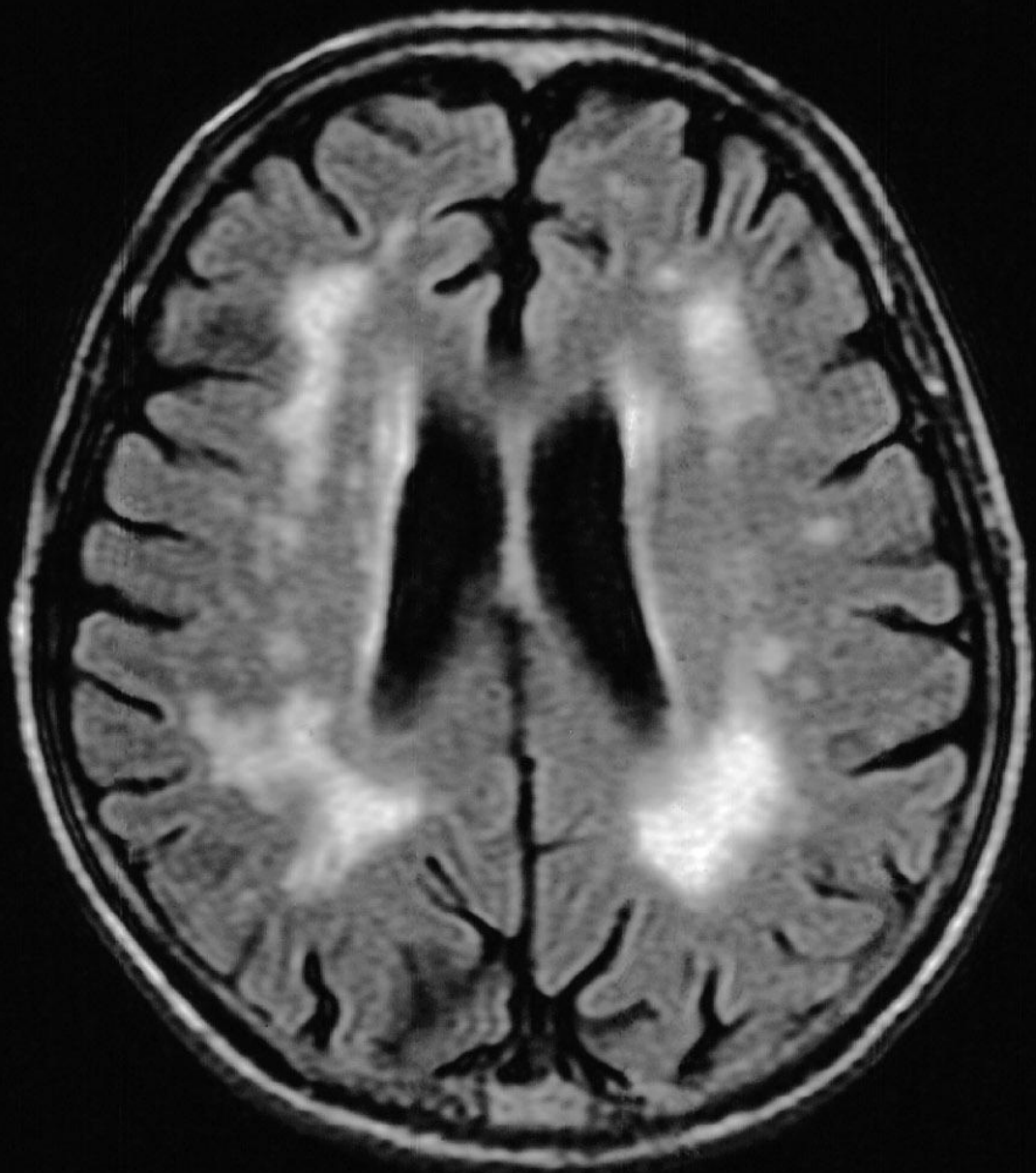
Chez 21 patients ayant « seulement » des troubles cognitifs graves

Hypersignaux de la substance blanche

Atrophie corticale (et parfois cérébelleuse)

Mais ces lésions ne sont pas spécifiques et s'observent au cours du vieillissement cérébral

Imagerie par résonance magnétique



Autres usage de produits psychoactifs et troubles cognitifs

Toxicité fonctionnelle

- le cannabis
- les benzodiazépines
- les opiacés

.....

Toxicité lésionnelle

- la MDMA (ecstasy)

....

Amélioration des fonctions cognitives

- le tabac
- le café

Le cannabis utilisé à doses répétées entraîne :

des troubles de la mémoire, corrélés à des anomalies en imagerie fonctionnelle notamment déficit d'activation des régions frontales

Ces anomalies sont réversibles

Mais, elles peuvent être à l'origine de conséquences pathologiques graves, notamment d'accidents de la route.

Les benzodiazépines entraînent des altérations cognitives.

En administration « aiguë » chez un sujet « naïf »

En cas de mésusage

Quid des usages au long cours ?
Phénomènes de tolérance ?

Des études indiquent des atteintes cognitives même à doses thérapeutiques

Réversibilité mais même facteur de risque accidentogène que le cannabis

Les opiacés

Peu de données à long terme

Problème de l'aptitude professionnelle et à la conduite automobile des patients substitués par la buprenorphine et la méthadone

Peu d'études : résultats peu concluants

Problème médico-légal.

Comment mettre en évidence des troubles cognitifs organiques d'origine toxique (I)

En affirmant la réalité des troubles
par la clinique

par la pratique de tests
psychométriques

Problème du choix des tests

Problème de l'interprétation des
résultats

Comment mettre en évidence des troubles cognitifs organiques d'origine toxique (II)

En affirmant l'organicité de troubles :

par des examens électrophysiologiques : potentiels évoqués

par l'imagerie (mais altérations tardives).

Mauvaise corrélation avec les résultats des tests psychométriques.

Comment mettre en évidence des troubles cognitifs organiques d'origine toxique (III)

En éliminant les diagnostics différentiels

Affections psychiatriques : troubles dépressifs

Démences d'autre origine : maladie d'Alzheimer débutante.....

En pratique le plus difficile est de faire la part de plusieurs facteurs
exemple : alcool + solvants

Importance de la réversibilité des troubles