

Université Ferhat ABBAS - Sétif 1
Faculté de médecine - Département de médecine
COURS ETUDIANTS 6^{ème} ANNEE DE SANTE AU TRAVAIL ET ENVIRONNEMENT
TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE ET ENVIRONNEMENTALE
Pr. M. HAMADOUCHE

OBJECTIFS

- Définir la toxicité d'une substance.
- Expliquer les principes de toxicocinétique.
- Expliquer la dose et ses relations avec les effets toxiques.
- Décrire les principales manifestations toxiques.
- Définir les indicateurs biologiques d'exposition.

I. HISTOIRE, DEFINITION ET BUT DE LA TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE

Étymologiquement, le mot *toxicologie* aurait une origine grecque, il proviendrait de «toxon», désignant l'arc et les flèches empoisonnées ou de «taxus», l'arbre servant à la fois à la confection des flèches et du poison provenant des fruits de cet arbre.

La toxicologie représente la science qui traite des poisons. Un poison est toute substance à l'origine d'effets néfastes sur l'organisme vivant. Il peut être de source naturelle ou artificielle, de nature chimique ou biologique.

Paracelse, le père de la toxicologie, est réputé pour sa phrase : « C'est la dose qui détermine si une chose est un poison ».

La toxicologie industrielle traite plus spécialement des substances chimiques employées en milieu industriel. Elle s'intéresse à l'identification, l'analyse, le mécanisme d'action, le métabolisme et les interactions des corps chimiques industriels, le diagnostic, le traitement et à la prévention des conséquences toxiques qu'ils sont susceptibles de provoquer.

La toxicologie environnementale s'intéresse aux effets préjudiciables éventuels des substances chimiques sur les organismes vivants, présents sous la forme de polluants environnementaux. L'environnement désigne tout ce qui entoure l'organisme individuel, notamment l'air, la terre et l'eau.

II. FORMES D'INTOXICATION

Quatre formes d'intoxications sont individualisées selon la rapidité d'apparition, la gravité et la durée des symptômes ainsi que la rapidité d'absorption du corps toxique.

1. Intoxication aiguë :

- elle s'observe lors d'une exposition de courte durée (≤ 24 h) et d'une absorption rapide de la substance toxique ;
- habituellement, les lésions se développent rapidement ;
- la mort ou la guérison surviennent rapidement.

2. Intoxication subaiguë : elle résulte d'expositions répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines (≤ 1 mois).

3. Intoxication sub-chronique : elle résulte d'expositions répétées sur une période de quelques mois (1- 3 mois).

3. Intoxication chronique : elle résulte d'expositions répétées pendant une longue période de temps. Des signes d'intoxication se manifestent du fait soit de l'accumulation du toxique, soit de l'accumulation de l'effet.

- accumulation du toxique : la concentration du toxique dans l'organisme augmente progressivement pour atteindre une concentration susceptible d'engendrer des manifestations toxiques (Fig. 1). C'est le cas de l'intoxication saturnine chronique.
- accumulation de l'effet : les effets engendrés par des expositions répétées s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme (Fig. 2). Ex. : disulfure de carbone.

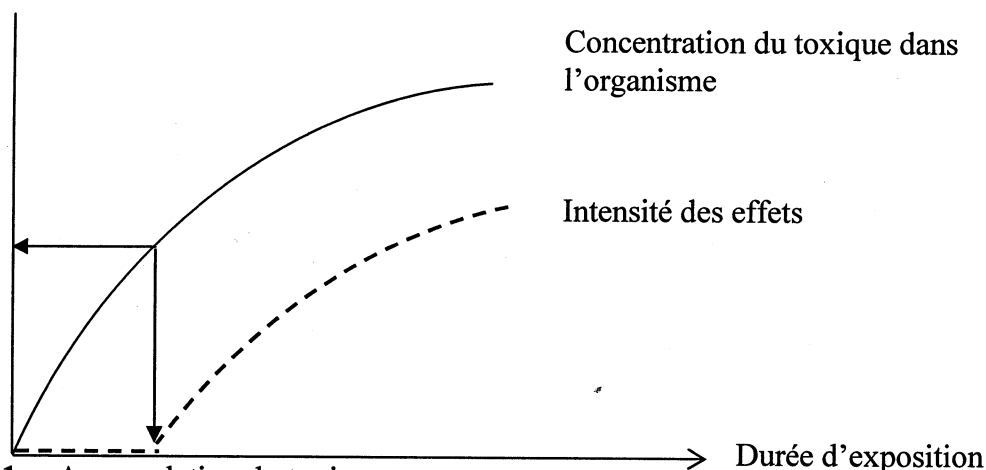


Fig. 1. – Accumulation du toxique.

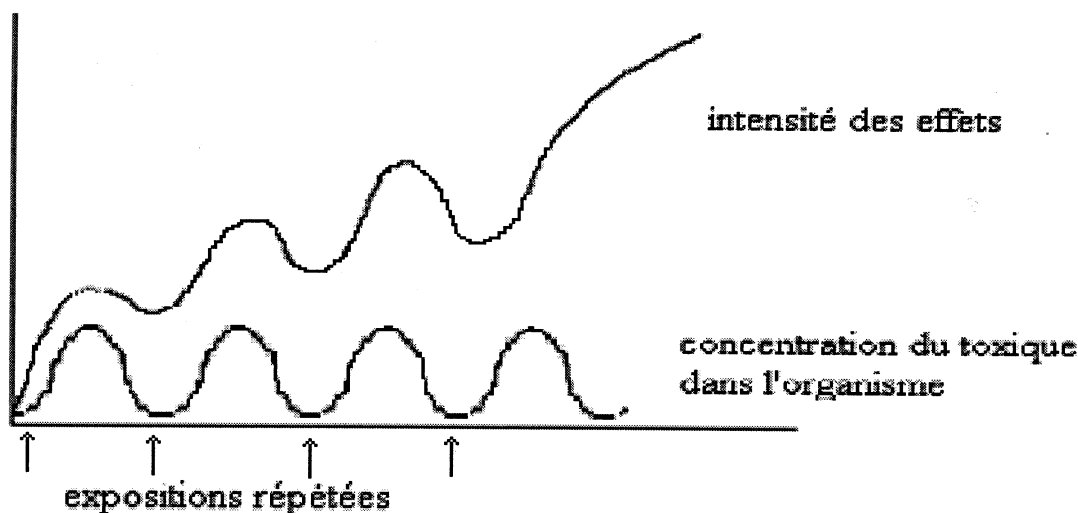


Fig. 2. – Accumulation de l'effet.

III. NOTION DE DOSE

La dose est habituellement représentée comme une quantité (mg/kg de poids corporel) de toxique ayant pénétré l'organisme.

La dose-seuil : on distingue :

- les effets toxiques à seuil de dose : substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée ;
- les effets toxiques sans seuil de dose : substances, même infimes, pénétrant dans le corps humain provoquent des effets néfastes. Ex. : acide cyanhydrique.

La relation dose-effet : lien entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu. L'élévation de la dose peut augmenter l'intensité ou la gravité d'un effet.

La relation dose-réponse représente le : lien entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique. Lorsque la dose croît, le nombre d'individus atteints augmente.

La DL50 (dose létale 50) : dose à l'origine du décès de la moitié des animaux de laboratoire intoxiqués.

La valeur NOEL (NOAEL) (No Observed Adverse Effect Level) : dose la plus élevée qui ne s'accompagne d'aucun effet néfaste.

IV. TYPES D'ACTION

1. Action locale :

La substance exerce une action toxique à l'endroit de contact : peau, muqueuses ...

2. Action générale ou systémique :

L'action du toxique se manifeste au niveau de sites éloignés de l'endroit de contact initial. Certains facteurs favorisent l'action élective sur un organe particulier :

- le degré de perfusion ;
- la composition chimique de l'organe (ex. teneur en lipides) ;
- situation particulière sur la voie du transport : poumon (en cas d'inhalation du toxique), foie (en cas d'ingestion du toxique).

V. EFFETS FONCTIONNELS ET LESIONNELS

Les effets fonctionnels touchent l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (ex. : une modification de la fréquence respiratoire lors de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles.

Les effets lésionnels causent une lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes (ex. : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles.

VI. PRINCIPALES MANIFESTATIONS TOXIQUES

1. Irritation et corrosion

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses soumises à un contact avec des substances toxiques. La corrosion représente des dommages irréversibles suite à ce contact.

2. Cancérogénicité

3. Mutagénicité : changement affectant le matériel génétique de la cellule (ADN).

4. Allergie (sensibilisation)

5. Effets sur la reproduction et le développement

6. Atteintes organiques : hématotoxicité, hépatotoxicité, néphrotoxicité, neurotoxicité, dermatotoxicité, toxicité de l'appareil respiratoire, toxicité cardiovasculaire.

VII. BIO-INDICATEURS ET DEPISTAGE

1. Bio-indicateurs

Un bioindicateur est un paramètre toxicologique pouvant servir à montrer ou à prédire un événement toxique chez un individu ou un animal et qui peut servir de paramètre commun de toxicité entre espèces.

Ces bio-indicateurs d'exposition mesurent la « dose interne », par opposition par exemple à une mesure atmosphérique d'un contaminant qui évalue la « dose externe ».

2. Dépistage précoce des effets toxiques

Le dépistage des effets précoces réversibles des toxiques avant l'apparition de lésions plus graves et irréversibles fait partie intégrante de la prévention en santé au travail.

Exemple : recherche de protéinurie tubulaire de faible poids moléculaire précédant l'élévation de la protéinurie totale et la baisse de la filtration glomérulaire dans l'intoxication au plomb ou au cadmium.

VIII. FACTEURS INFLUENCANT LA REPONSE DE L'ORGANISME

1. Facteurs toxico-dynamiques

Des différences génétiques dans la structure des récepteurs ont été mises en évidence. Ce qui expliquerait les différences de sensibilité de l'acétylcholinestérase du système nerveux central à l'inhibition par les organophosphorés.

Les affections acquises pourraient modifier la réceptivité des molécules cibles aux substances étrangères. Ex. : les myxoedémateux sont plus résistants à l'action anticoagulante du warfarin.

Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action peut modifier la réponse toxique.

Les individus déficients en facteur antitrypsine sérique pourraient être plus sensibles à l'action des irritants respiratoires vu leur capacité réduite de neutraliser les enzymes protéolytiques libérés au sein du tissu pulmonaire sous l'action des gaz ou vapeurs irritants.

Une déficience génétique en NADH, système enzymatique responsable de la réduction de la méthémoglobine sera à l'origine d'une exacerbation de la susceptibilité aux agents méthémoglobinisants.

2. Facteurs toxicocinétiques

a- Facteurs biologiques :

- Absorption :

La voie d'exposition (cutanée, digestive, pulmonaire, parentérale) exerce une influence déterminante sur la fraction de la dose « externe » qui pénètre dans la circulation systémique et ainsi atteint l'organe-cible. La perméabilité de ces différentes barrières (peau, muqueuse gastro-intestinal, épithélium alvéolaire...) pour une même substance peut varier considérablement. Ex. : pour le plomb l'absorption respiratoire dépasse 50%, alors que l'absorption digestive n'est que de 5 à 10%.

La voie d'absorption peut même conditionner l'organe-cible. Ainsi la fraction absorbée du mercure ingéré s'accumulera en grande partie dans le foie et les reins. Par contre le mercure inhalé s'accumulera dans le cerveau.

Les molécules absorbées par voies digestives doivent généralement passer par le foie avant de rejoindre la circulation systémique, de ce fait le foie est fréquemment l'organe-cible de toxiques ingérés.

Le degré d'absorption d'une substance étrangère par le tractus gastro-intestinal est soumis à diverses influences telles que la motilité et le contenu du tractus gastro-intestinal, le débit sanguin dans l'aire splanchnique et l'état nutritif. Ainsi une déficience calcique augmente l'absorption intestinale du plomb.

La quantité d'une substance inhalée qui est absorbée par voie pulmonaire dépend non seulement des propriétés physico-chimiques de la substance (solubilité, diamètre des particules...) mais aussi des facteurs biologiques tels que la perfusion des poumons et la ventilation pulmonaire.

L'absorption percutanée varie avec le degré d'hydratation de la peau et son pH, la densité des glandes sébacées et surtout l'intégrité de la couche superficielle de l'épiderme.

- Distribution :

Certaines substances peuvent se stocker préférentiellement dans certains tissus. Ex. : le tissu adipeux pour les pesticides organochlorés.

Les facteurs biologiques modifiant l'importance relative des compartiments de distribution influencent la concentration au niveau de l'organe cible. Ainsi les pesticides organochlorés stockés dans le tissu adipeux peuvent être mobilisés en période de jeûne et pendant la grossesse.

Une insuffisance rénale augmente la fraction plasmatique libre des substances toxiques.

- Biotransformation :

Dans l'organisme, la majorité des substances étrangères subissent des transformations métaboliques. Le foie constitue le principal site de métabolisation. D'autres tissus (peau, rein, poumon, placenta...) catalysent aussi certaines transformations.

Si la majorité des transformations métaboliques donnent naissance à des composés plus polaires, plus aisément excrétables par les voies urinaire et biliaire, il arrive qu'un des produits de biotransformation soit plus réactionnel.

De multiples facteurs endogènes génétiques et physiologiques (age, sexe, grossesse...) peuvent modifier le métabolisme des substances étrangères.

- Excrétion :

Les voies urinaire et biliaire représentent les principales voies d'excrétion des substances étrangères. Certaines substances s'éliminent aussi partiellement par l'air expiré, la sueur, les phanères, la salive, le lait et les sécrétions gastro-intestinales.

b- Facteurs d'environnement

Divers stress physiques (bruit, lumière, climat ...) peuvent affecter le métabolisme et la toxicité de substances étrangères (ex. : réactions photo toxiques cutanées).

Il existe des modifications de toxicité résultant d'interférences métaboliques entre substances étrangères (interactions). Les nitrosamines (fumées de tabac) exacerberaient l'action cancérogène des hydrocarbures polycycliques.

c- Caractéristiques de la substance

La forme physico-chimique de la substance peut influencer sur la réponse toxique. La quantité d'un aérosol solide qui atteint les voies aériennes inférieures est beaucoup plus liée au diamètre aérodynamique des particules que de la concentration de cet aérosol dans l'air.

IX. MECANISME D'ACTION

1. Interférence avec le transport d'oxygène : action sur l'hémoglobine :

En se fixant sur l'hémoglobine, le CO transforme cette dernière en carboxyhémoglobine. Du fait de l'affinité du CO pour l'hémoglobine plus importante (210 fois) que celle de l'O₂, le CO déplace l'O₂ de sa combinaison avec l'hémoglobine.

Les nitrites et certains dérivés aromatiques nitrés et aminés provoquent une oxydation du fer ferreux en fer ferrique aboutissant à la formation de méthémoglobine incapable de fixer l'O₂.

Des dérivés nitrés et aminés transforment l'hémoglobine (HbFe²⁺O₂) en hémoglobine peroxydée (HbFe²⁺H₂O₂) qui en présence de groupements thiols se transforme en sulfhémoglobine (SHbFe²⁺H₂O).

2. Interférence avec l'utilisation d'O₂ et le stockage de l'énergie (synthèse de l'ATP) :

Les cyanures et les nitriles aliphatiques libèrent l'ion CN⁻ qui se combine avec le fer ferrique (Fe³⁺) de la cytochrome-oxydase et bloque ainsi la respiration cellulaire.

Le dinitrophénol inhibe le stockage de l'énergie libérée sous forme d'ATP (agents découplant les phosphorylations oxydatives).

3. Action sur les enzymes :

- Inhibition :

Les insecticides organophosphorés inhibent l'acétylcholinestérase dont le rôle est l'hydrolyse de l'acétylcholine entraîne une accumulation de ce médiateur.

Le plomb entraîne une inhibition de plusieurs enzymes essentielles à la formation de l'hème dans les érythrocytes de la moelle osseuse (ALA synthétase, ALA deshydratase).

Certains toxiques inhibent l'action des enzymes en interférant avec l'action d'un activateur ou d'un cofacteur : l'arsenic trivalent se lie aux groupes thiols (SH) pour former un complexe thio-arsénieux, de ce fait de nombreux enzymes et cofacteurs possédant des groupements SH seront donc inhibés par l'arsenic.

- Stimulation :

La stimulation de la synthèse d'enzymes microsomiques par des substances chimiques (ex. DDT) provoque divers effets (modification de l'activité de médicaments, ...).

L'hexachlorobenzène entraîne la stimulation de la synthèse de l'ALA synthétase.

4. Toxicité par génération de radicaux libres :

Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron non païré sur une orbite externe.

Des molécules biologiques importantes pour le fonctionnement cellulaire constituent des cibles privilégiées des radicaux libres en particulier les acides gras désaturés (constituants des phospholipides membranaires), les acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques.

Le tétrachlorure de carbone, l'ozone, le NO₂, le phosgène, le paraquat, exercent leur action toxique par la production de radicaux libres.

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, en faveur des oxydants, potentiellement conduisant à des dégâts structuraux et fonctionnels.

Ils ont une très grande réactivité chimique pour des molécules biologiques importantes pour le fonctionnement cellulaire (acides gras, les thiols protéiques, les acides nucléiques).

Toxiques agissant par ce mécanisme : ozone, NO₂, phosgène, paraquat, plomb ...

5. Désordres métaboliques et troubles de l'équilibre acido-basique :

La toxicité du méthanol pour l'homme résulte de son oxydation en acide formique dont l'accumulation engendre une acidose métabolique.

6. Interférence avec le système immunitaire :

- immunodépression (asbeste, certains dérivés de l'étain...) ;
- immunostimulation (certaines amines aromatiques, halothane) ;
- affections allergiques : rhinites, asthme, alvéolite, eczéma.

7. Hypersensibilité d'origine génétique :

Parfois la toxicité d'un corps chimique peut résulter de l'inactivité ou de l'absence d'une enzyme ou d'une autre substance biologique essentielle.

Une déficience en enzymes globulaires (G₆PD) favorise les accès hémolytiques suite à l'absorption de substances étrangères.

Les sujets déficients en NADH seraient plus sensibles aux effets des agents méthémoglobinisants.

Les sujets déficients en facteur antitrypsine sérique développeraient plus facilement de l'emphysème lorsqu'ils sont exposés aux irritants respiratoires.

8. Action directe du toxique sur un « récepteur » :

La muscarine (toxine existante dans certains champignons) agit directement sur les récepteurs cholinergiques des muscles lisses, du muscle cardiaque, et des glandes et provoque comme l'acétylcholine, une stimulation de ces récepteurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- DESOILE H., SCHERRER J., TRUHAUT R. Précis de médecine du travail.
- LAUWERYS R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.
- EMC. Pathologie professionnelle et de l'environnement.
- Lapointe G., Tardif R., Baril M. Notions de toxicologie. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec. Bibliothèque nationale du Québec, 2004 (www.reptox.csst.qc.ca).
- Viau C., Tardif R. 2003. Toxicologie. In Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. pp. 119-143. Edisem (Paris).
- Patry L., Tardif R., Houara. Toxicologie professionnelle. Cours MTR-8002. Université de Montréal. 2014. [www.http://medpostdoc.umontreal.ca](http://medpostdoc.umontreal.ca)
- Silbergeld. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. Chapitre 33. La toxicologie.