

**Université Constantine 3**  
**Faculté De Médecine**  
**Service de médecine du travail**

**INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE**

**Pr. F.CHEMAA**

**PLAN DU COURS :**

- **DEFINITIONS**
- **NATURE DES PRODUITS CHIMIQUES**
- **LES FORMES D'INTOXICATIONS**
- **LES TYPES D'ACTION**
- **LES MECANISMES D'ACTION**
- **LES FACTEURS INFLUENÇANT LA REPONSE DE L'ORGANISME**
- **LES EFFETS SUR LA SANTE**
- **EVALUATION DU RISQUE CHIMIQUE**
- **LES MESURES DE SURVEILLANCE ET PREVENTION**

**OBJECTIFS :**

- **Définir la toxicologie et le toxique.**
- **Connaître les éléments de base de la toxicologie industrielle.**
- **Connaître les paramètres de toxicité d'une substance.**
- **Quels sont les facteurs influençant la réponse de l'organisme lors de l'exposition à une substance.**
- **Intérêt de la prévention technique et médicale**

## **I/ DEFINITIONS :**

### **1/ La toxicologie :**

C'est la science qui traite des poisons (toxiques).

### **2/ Le toxique :**

C'est toute substance qui à partir d'une certaine dose peut provoquer un effet délétère sur l'organisme vivant.

Une substance présentant un risque pour la santé, n'est pas nécessairement une substance intrinsèquement très toxique et inversement.

Il importe donc de considérer non seulement la toxicité intrinsèque d'une substance mais également ses conditions d'utilisation.

### **3/ Le risque :**

C'est la probabilité de survenue d'un effet toxique, suite à une exposition à une substance.

### **4/ La toxicité d'une substance :**

La toxicité d'une substance, est en rapport avec sa capacité à produire un effet délétère sur l'organisme. Une substance n'est pas nécessairement une substance intrinsèquement très toxique et inversement, ceci est en rapport surtout avec ses propriétés physico-chimiques (forme solide, liquide, gazeuse, température d'ébullition, température de fusion,...) et avec les conditions d'utilisation (local aéré ou non, travail en vase clos, disponibilité des moyens adéquats de protection ou non,...)

### **5/ La toxicologie industrielle :**

C'est une science qui s'intéresse aux corps chimiques utilisés dans l'industrie. Elle traite de l'identification, de l'analyse, du mécanisme d'action et des interactions des corps chimiques industriels, du diagnostic des intoxications, du traitement et de la prévention des effets toxiques qu'ils peuvent engendrer. Son objectif est la prévention des altérations de la santé des travailleurs exposés aux substances utilisées dans l'industrie.

Cet objectif ne peut être atteint que si des niveaux d'exposition aux substances industrielles, n'entraînent pas de risques inacceptables pour la santé.

### **III/ NATURE DES PRODUITS CHIMIQUES :**

#### **1- Les produits corrosifs :**

Ils exercent une action destructrice des tissus vivants. Ils brûlent la peau et les muqueuses et peuvent provoquer parfois des lésions très graves.

#### **2- Les produits irritants :**

Ils provoquent des démangeaisons avec rougeur et inflammation des téguments et notamment de la muqueuse respiratoire.

#### **3- Les produits sensibilisants ou allergisants :**

Ces produits ne provoquent de réaction que chez certains individus prédisposés : (antécédents d'allergie, terrain atopique).

#### **4- Les produits cancérigènes :**

Ils peuvent provoquer des cancers ou en augmenter la fréquence.

#### **5- Les produits mutagènes :**

Ils provoquent des mutations génétiques pouvant provoquer des cancers.

#### **6- Les produits tératogènes :**

Ils peuvent produire des malformations chez l'embryon.

**NB : Un produit peut avoir plusieurs effets à la fois.**

### **III/ LES FORMES D'INTOXICATION :**

On distingue en général trois formes d'intoxication suivant la rapidité d'apparition, la sévérité et la durée des symptômes et selon la rapidité d'absorption de la substance toxique.

#### **1/ L'intoxication aiguë :**

Résulte d'une exposition de courte durée avec absorption massive du toxique, sur une période ne dépassant pas les 24 heures. Les manifestations d'intoxication se développent rapidement. L'évolution se fait soit vers la mort soit vers la guérison souvent sans séquelles.

#### **2/ L'intoxication subaiguë :**

Fait suite à des expositions fréquentes ou répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines.

#### **3/ L'intoxication chronique :**

Survient suite à des expositions répétées à de petites doses pendant une longue période de temps, les signes d'intoxication se manifestent :

- a) Soit parce que le toxique s'accumule dans l'organisme, c'est-à-dire qu'à chaque exposition la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée. La concentration du toxique dans l'organisme augmente progressivement pour atteindre une dose seuil susceptible d'engendrer des manifestations toxiques. On parle « d'effet cumulatif ».
- b) Soit que les effets engendrés par les expositions répétées s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme, on parle « d'effet de sommation ».

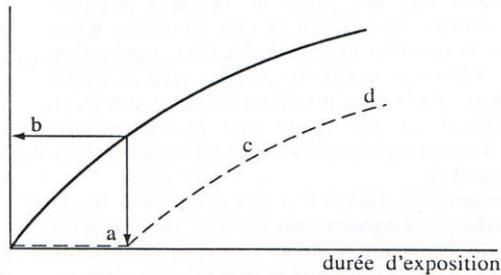


FIG. 2. – Accumulation du toxique.

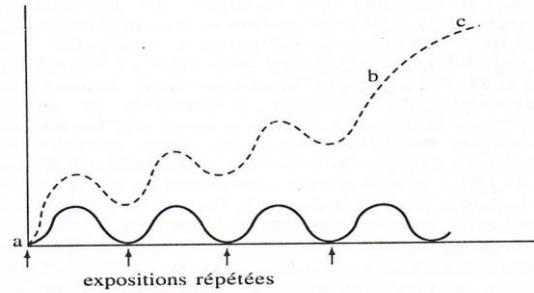


FIG. 3. – Accumulation de l'effet.

#### IV/ LES TYPES D'ACTION :

##### 1/ L'action locale :

La substance exerce son action toxique à l'endroit de contact (yeux, peau, tractus digestif, voies respiratoires).

##### 2/ L'action générale ou systémique :

L'action du toxique se manifeste à des sites éloignés de l'endroit de contact initial.

Certains facteurs favorisent l'action élective sur un organe particulier :

- Le degré de perfusion de l'organe.
- Sa situation sur la voie de transport du toxique.
- La composition chimique de l'organe.
- Ses caractéristiques biochimiques (besoins métaboliques élevés, nombreuses mitoses, organe capable d'accumuler un toxique...).

#### VI/ LE MECANISME D'ACTION :

La connaissance du mécanisme d'action d'une substance est essentielle pour prévenir toute déviation de l'homéostasie à un stade où cette perturbation est encore réversible et bien avant l'apparition des premiers symptômes cliniques d'intoxication. Ceci permet de découvrir la lésion initiale responsable des perturbations physiologiques et anatomopathologiques observées au cours de l'intoxication. Elle permet aussi de déterminer les concentrations admissibles au niveau des postes de travail et de développer les tests biochimiques ou physiologiques capables de

détecter précocement l'action délétère du toxique sur le travailleur exposé, ainsi que la préparation d'antidotes et l'instauration de traitements spécifiques. Des mesures préventives adéquates peuvent également être effectuées.

Contrairement aux processus métaboliques, le mécanisme d'action est généralement spécifique à chaque substance étrangère ou groupe de substances.

Pour cela, il n'est donc pas possible de présenter une **synthèse** des mécanismes d'action par lesquels les xénobiotiques exercent leur action.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la toxicité des xénobiotiques. Certains de ces mécanismes se rapportent au métabolisme ; en effet, l'organisme est capable de former un composé plus toxique que le produit ingéré, le métabolite formé pouvant être à l'origine d'altérations, nécrose ou cancer. Le composé toxique peut aussi intervenir sur des protéines essentielles, comme l'hémoglobine, inhibant sa fonction normale, le transport de l'oxygène, ou inhiber un certain nombre d'enzymes essentielles à la dégradation de composés endogènes. Au contraire, des substances comme l'alcool, peuvent induire des réactions enzymatiques, augmentant la quantité de composés toxiques formés.

## **VI/ LES FACTEURS INFLUENÇANT LA REPONSE DE L'ORGANISME :**

### **A/ FACTEURS TOXICODYNAMIQUES :**

Lors du contact avec toute substance étrangère, l'organisme met en jeu plusieurs mécanismes de défense pour la neutraliser et l'éliminer, ceci en interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation...).

Il est également possible que les affections acquises modifient la réceptivité des molécules aux substances étrangères.

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

La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive.

## **B/ FACTEURS TOXICOCINETIQUES :**

### **1/ les facteurs biologiques :**

Lors d'un contact avec une substance toxique, le nombre de molécules de la substance qui se fixera sur les récepteurs cibles, dépendra de quatre facteurs biologiques :

#### **a) L'absorption :**

La voie d'absorption exerce une action déterminante sur la fraction de dose (externe) qui pénètre dans la circulation systémique et ainsi atteint l'organe cible, telle la perméabilité des différentes barrières (peau, muqueuse gastro-intestinales, épithélium alvéolaire) qui peut varier considérablement pour une même substance.

- **La voie respiratoire :** c'est la principale voie d'intoxication professionnelle, par inhalation des vapeurs et de poussières. La quantité absorbée dépend de la concentration du toxique dans l'air, de la durée d'exposition et de la forme physico-chimique de la substance inhalée.
  
- **La voie cutanée :** l'absorption percutanée varie avec le degré d'hydratation de la peau, de son PH, de la densité des glandes sébacées et surtout de l'intégrité de la couche superficielle de l'épiderme (stratum cornéum).  
Certaines substances traversent la peau même saine. Le transport se fait par deux voies : transépidermique et pilosébacée. Le transport transépidermique est moins rapide, mais vu sa grande surface, cette voie constitue la principale voie d'absorption. Le transport se fait par diffusion passive.
  
- **La voie digestive :** elle est souvent accidentelle ou volontaire. L'absorption se fait à différents étages (bouche, estomac, intestin grêle).  
Les molécules absorbées passent par le foie avant d'être éventuellement diluées dans la circulation.

Le degré d'absorption d'une substance étrangère par le tractus gastro-intestinal dépend de:

- ✓ La motilité et le contenu du tractus gastro-intestinal.
- ✓ Le débit sanguin dans l'aire splanchnique.
- ✓ L'état nutritif. Exp un régime déficient en calcium, augmente l'absorption intestinale du plomb

**b) Le devenir du toxique dans l'organisme :**

Après sa pénétration dans l'organisme, toute substance toxique se distribue dans différents compartiments de l'organisme et peut être éliminée inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré.

Elle subit de nombreuses transformations métaboliques qui ont lieu surtout au niveau du foie mais aussi au niveau d'autres organes (rein, intestin, peau...) pour aboutir à des dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés.

La substance chimique ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles.

**c) L'élimination :**

Les voies urinaires et biliaires représentent les principales voies d'excrétion des substances étrangères.

L'élimination peut se faire aussi partiellement par l'air expiré, la sueur, les phanères, la salive, le lait maternel et les fèces.

Des facteurs endogènes peuvent modifier la vitesse d'excrétion et ainsi la concentration du toxique au niveau de son site d'action.

**2/ Les facteurs d'environnement :**

Les facteurs exogènes peuvent influencer la toxicité d'une substance en modifiant son devenir dans l'organisme (exemple : phénomène de photosensibilisation suite à une excitation de la substance par la lumière).

**3/ Les caractéristiques de la substance :**

La forme physico-chimique sous laquelle une substance entre en contact avec l'organisme, peut jouer un rôle déterminant dans la réponse toxique.

## **VII / LES EFFETS SUR LA SANTE DES SUBSTANCES TOXIQUES**

Les produits chimiques présentent des dangers pour les personnes pouvant être à l'origine d'intoxications aiguës ou provoquer des effets plus insidieux, après des années d'exposition du travailleur à de faibles doses, voire plusieurs années après la fin de l'exposition. Ces dangers immédiats et différés doivent être pris en compte dans le cadre d'une démarche de prévention des risques chimiques.

La nature des effets des produits chimiques sur la santé dépend de plusieurs paramètres :

- Caractéristiques du produit chimique concerné (toxicité, nature physique...)
- Voies de pénétration dans l'organisme (respiratoire, cutanée ou digestive)
- Mode d'exposition (niveau, fréquence, durée...)
- Etat de santé et autres expositions de la personne concernée (pathologies existantes, prise de médicaments, consommation d'alcool ou de tabac, expositions environnementales...).

Ces effets peuvent apparaître :

- ❖ en cas d'exposition à un produit chimique sur une brève durée (intoxication aiguë) : brûlure, irritation de la peau, démangeaison, convulsion, ébriété, perte de connaissance, coma, arrêt respiratoire...
- ❖ après des contacts répétés avec des produits chimiques, même à faibles doses, (intoxication chronique) : eczéma ou asthme, silicose, cancer (mésothéliome ...), insuffisance rénale, troubles de la fertilité...

## **VIII / EVALUATION DU RISQUE CHIMIQUE :**

L'évaluation des risques constitue le préalable de toute démarche de prévention des risques chimiques. Bien menée, elle doit permettre de construire un plan d'action de prévention. Pour être efficace, il faut la renouveler régulièrement et, notamment, à chaque modification importante des processus de travail.

Elle se déroule en 4 étapes :

- Repérer les produits et répertorier leurs dangers dans un inventaire. Il permet de disposer d'un inventaire tenu à jour des produits utilisés dans l'entreprise, mais aussi stockés.
- Analyser leur mise en œuvre pour évaluer les conditions d'exposition.

- Hiérarchiser les risques par priorités d'action.
- Elaborer un plan d'action.

## **IX/ LES MESURES DE SURVEILLANCE ET PREVENTION :**

### **A/ Les mesures techniques :**

L'objectif fondamental est de maintenir les concentrations de tous les contaminants atmosphériques à des niveaux aussi faibles que possible. Malheureusement certains individus hypersensibles peuvent développer des effets toxiques pour des expositions inférieures aux valeurs limites tolérables.

#### **1- Prévention collective :**

- Surveillance régulière de la concentration des produits toxiques dans l'atmosphère de travail.
- Remplacer le produit toxique par un produit moins nocif.
- Assurer une bonne aération des locaux de travail.
- Aspiration des vapeurs et poussières à la source d'émission.
- Travail en vase clos pour supprimer les émanations de produits toxiques.
- Le stockage des produits doit se faire dans des locaux bien aérés à l'abri de toute source d'ignition et les flacons bien étiquetés.
- Sensibilisation des travailleurs vis-à-vis du risque.
- Eviter de manger, boire, fumer sur les lieux de travail.

#### **2- Prévention individuelle :**

- Port de vêtements de travail adaptés : gant, lunettes, tabliers...
- Port d'appareils respiratoires pour éviter l'inhalation des produits toxiques.
- Hygiène corporelle et vestimentaire stricte.

## **B/ Les mesures médicales :**

### **1- Examen clinique :**

#### **a) Visite d'embauche :**

Vérification de l'aptitude au poste au moment de la visite médicale d'embauche, par le médecin du travail qui doit procéder à un examen clinique minutieux à la recherche d'une éventuelle pathologie préexistante avec bilan paraclinique, en fonction du risque encouru au niveau du poste de travail. Procéder à la vaccination si le poste expose à un risque spécifique, avant que le sujet n'y accède.

#### **b) Visite périodique :**

Visites médicales périodiques qui permettent le suivi régulier de l'état de santé des travailleurs exposés à un risque toxique et de revoir l'aptitude. L'examen clinique et les examens paracliniques, doivent être complets, pour dépister toute affection à un stade de début.

#### **c) Visite spontanée :**

A la demande du travailleur. Toujours penser à écarter une éventuelle pathologie professionnelle, en fonction des plaintes du travailleur.

### **2- Examens para cliniques :**

Les travailleurs en entreprises ne peuvent être assimilés à un groupe homogène de sujets exposés à des substances chimiques dans des conditions bien définies.

Ils diffèrent les uns des autres par l'âge, la corpulence, les aptitudes physiques, le sexe et divers facteurs physiologiques et nutritionnels.

La surveillance biologique de l'exposition permet donc d'apprécier le risque pour la santé par une évaluation de la dose interne de la substance toxique.

## **Bibliographie :**

- Robert R. lauwerys : Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.  
5<sup>e</sup> édition.
- INRS : Le risque chimique. Effets sur la santé. 2019.
- INRS : Travailler avec des produits chimiques. Pensez prévention des risques !  
ED 6150 Juillet 2013.