

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche scientifique
Ministère de la santé
Faculté de médecine de Constantine
Service de médecine du travail

INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE

Cours pour les étudiants en médecine
Module de médecine du travail

Pr. M.HADDAD . Médecin chef
Dr M.L.KHALDI. Maitre assistant

Plan du cours

- I. Définition et but de la toxicologie
- II. Principes généraux
 - A. Formes d'intoxication
 1. Intoxication aiguë
 2. Intoxication subaiguë
 3. Intoxication chronique
 - B. Types d'action
 1. Action locale
 2. Action générale ou systémique
- III. Facteurs influençant la réponse de l'organisme
 - A. Facteurs toxicodynamiques
 - B. Facteurs toxicocinétiques
- IV. Classification des toxiques
- V. bibliographie

I. **Définition et but :**

1. **La toxicologie** est la science qui traite des poisons
2. **Un poison**: substance qui produit une action délétère sur l'organisme vivant
3. **Toxicité**:
 - Capacité inhérente à une substance de produire des effets délétères sur l'organisme
 - L'intensité de cette action est fonction de la dose administrée (Hasard)
 - Le risque: probabilité avec laquelle un effet toxique surviendra suivant les conditions d'emploi d'une substance déterminée
 - Une substance présentant un risque pour la santé n'est pas nécessairement une substance intrinsèquement très toxique et inversement
4. Un **xénobiotique** désigne une substance étrangère, c'est-à-dire extérieure à l'organisme. Ils comprennent :
 1. Les médicaments,
 2. Les produits chimiques industriels,
 3. Les poisons naturels
 4. Et les polluants environnementaux.
5. **La relation dose-effet**
 - est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu.
 - L'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet.
 - Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible.
 - Certains effets toxiques, comme la mort ou le développement d'un cancer, n'ont pas un caractère progressif : ils représentent des effets "tout ou rien".
6. **La relation dose-réponse** désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique.
7. **Le temps de latence** est le temps qui s'écoule entre une première exposition et l'apparition d'un effet ou d'une réponse décelables.
8. **Une dose-seuil** est le niveau de dose en dessous duquel aucun effet observable ne survient.
9. **La DL50 (dose létale 50)** est la dose qui entraîne le décès de la moitié du lot d'animaux de laboratoire soumis au toxique étudié.

10. **La DE50 (dose efficace)** est la dose responsable d'un effet spécifique autre que la létalité chez 50% des animaux.
11. **Les effets systémiques** sont les effets toxiques observés dans les tissus éloignés de la voie d'absorption.
12. **L'organe cible** est l'organe principal ou l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition.
13. **Les effets aigus** sont des effets survenant rapidement (en général en moins de 24 heures) après une exposition limitée.
14. **Les effets chroniques** surviennent après une exposition prolongée (mois, années, décennies) ou persistent lorsque l'exposition a cessé.
15. **Toxicité industrielle:**
 1. C'est cet Aspect de la toxicologie qui s'intéresse aux corps chimiques utilisés dans l'industrie
 2. Vu le développement de l'industrie chimique, elle représente un domaine très important de la toxicologie
 3. Elle traite de:
 1. L'identification,
 2. De l'analyse,
 3. Du métabolisme, du mécanisme d'action,
 4. Du diagnostic des intoxications,
 5. Du traitement et de la prévention des effets toxiques qu'ils peuvent engendrer.

But:

- Prévenir le développement des lésions toxiques:

grâce à une connaissance des relations quantitatives entre l'intensité d'exposition aux substances chimiques et le risque d'altération de la santé.

- La connaissance de ces relations

(dose-effet et dose-réponse) permet de définir des niveaux tolérables d'exposition et les mesures de prévention nécessaires pour les respecter.

II. Principes généraux :

- **Formes d'intoxication:**

On distingue trois formes d'intoxication suivant:

- La rapidité d'apparition,
- La sévérité et la durée des symptômes.

Une terminologie assez arbitraire, bien qu'utile en pratique, repose sur **la durée de l'exposition** au toxique,

1) Intoxication aiguë :

- Elle résulte:
 - D'une exposition de courte durée
 - Et d'une absorption rapide du toxique:
 - Dose unique ou multiples sur une période ne dépassant pas 24 heures,
- En général, les manifestations se développent rapidement.
- La mort ou la guérison survient sans retard.

2) Intoxication subaiguë :

- Elle résulte:

D'expositions fréquentes ou répétées Sur une période de plusieurs jours ou semaines.

3) Intoxication chronique :

- Elle résulte:

d'expositions répétées pendant une longue période de temps (en général pendant toute de la vie de l'animal de laboratoire)

- Des signes d'intoxication se manifestent:

▶ Soit:

- le poison 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 concentration susceptible d'engendrer des manifestations toxiques.
- C'est le cas de l'intoxication saturnine chronique.
- Voir Figure 1.

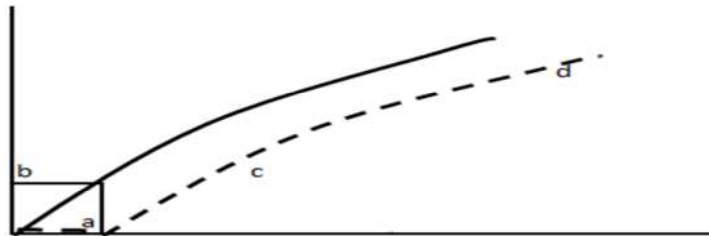


FIG. 1. - Accumulation du toxique

(———) concentration du toxique dans l'organisme

(- - -) intensité des effets

a: début des altérations biochimiques ou physiologiques détectables

b: concentration seuil ou le premier effet biologique détectable se manifeste

c: apparition de manifestations cliniques

d: mort de l'organisme

☐ Des signes d'intoxication se manifestent:

▶ Soit:

- Les effets engendrés par des expositions répétées s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme.
- C'est le cas de l'intoxication au disulfure de carbone (CS₂).
- Voir Figure 2.

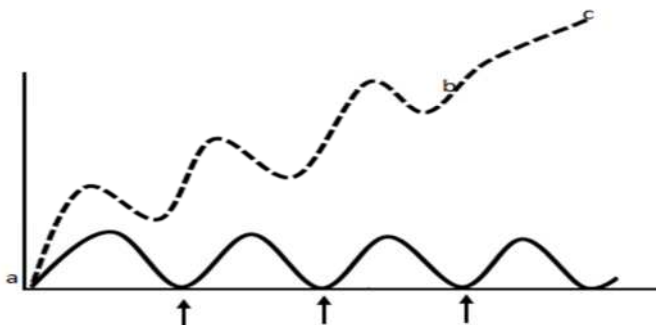


FIG. 2. - Accumulation de l'effet.

(———) concentration du toxique dans l'organisme

(- - -) intensité des effets

a ———> b: altérations biochimiques ou physiologiques qui s'accroissent à chaque exposition

b: apparition des manifestations cliniques

c: mort de l'organisme

➤ Types d'action:

☐ Locale:

- La substance exerce une action toxique à l'endroit de contact:
 - ✓ Peau,
 - ✓ Yeux,
 - ✓ Tractus digestif, voies respiratoires...

- ❑ Générale ou systémique:
 - L'action du toxique se manifeste au niveau de sites éloignés de l'endroit de contact initial.
 - Les facteurs favorisant l'action élective sur un organe particulier:
 - ✓ Degré de perfusion entraînant une concentration élevée de la substance dans un organe;
 - ✓ La composition chimique de l'organe (sa teneur en lipides);
 - ✓ Sa situation particulière sur la voie du transport du toxique;
 - ✓ Les caractéristiques biochimiques de l'organe atteint:
 - ❑ nombreuses mitoses,
 - ❑ besoin métabolique particulier de l'organe atteint.

III. Les facteurs influençant la réponse de l'organisme :

- ❑ En général la réponse de l'organisme dépend de la quantité substance directement active (ou de ses métabolites toxiques) fixés aux sites d'action et de son activité intrinsèque (c'est-à-dire de la nature de l'interaction toxique-sites d'action).
- ❑ Certains facteurs (appelés toxico dynamiques) influencent la réponse de l'organisme en interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions.
- ❑ D'autres facteurs (appelés toxico-cinétiques) plus nombreux et mieux connus influencent la concentration du toxique au voisinage des molécules-cibles et ainsi la quantité du toxique qui s'y fixe.

A. Facteurs toxico-dynamiques :

- ❑ En général, l'affinité de récepteurs identiques (enzymes, macromolécules...) pour une même molécule exogène ne présente guère de variabilité importante d'un individu à un autre et même d'une espèce à l'autre.
- ❑ Des différences génétiques dans la structure des récepteurs ont pu être mises en évidence (ex : la toxicité variable des pesticides organophosphorés pour diverses espèces animales pourrait en partie s'expliquer par des différences de sensibilité de l'acétylcholinestérase du système nerveux central à l'inhibition par ces produits).
- ❑ Des affections acquises peuvent modifier la réceptivité des molécules cibles aux substances étrangères. Ex : les myxoédémateux sont plus résistants à l'action anticoagulante du warfarin.
- ❑ Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action peut aussi modifier la réponse toxique.

Ex : des déficiences génétiques dans le processus

réparation peuvent exacerber la réponse toxique.

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

B. Facteurs toxico-cinétiques :

Les facteurs toxico-cinétiques peuvent être groupés en trois catégories :

1. Les facteurs endogènes (ou les facteurs biologiques) :

Le nombre de molécules de la substance qui se fixe sur les récepteurs-cibles dépend de quatre facteurs biologiques principaux :

- Absorption
- Distribution
- Excrétion
- Biotransformation

2. Les facteurs exogènes (facteurs d'environnements).

- On entend par facteurs d'environnement les facteurs exogènes qui, en modifiant le devenir (absorption, distribution, biotransformation, excrétion) d'une substance dans l'organisme, influencent sa toxicité.
- Divers stress physiques (bruit, lumière, climat, gravitation, irradiation) peuvent affecter le métabolisme et la toxicité de substances étrangères.

3. Les caractéristiques physicochimiques de la substance.

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

IV. Classification des toxiques :

Parmi les nombreuses classifications proposées, les plus importantes sont celles qui se basent sur:

- La nature chimique du produit,
- Leur mécanisme d'action toxique
- Ou leur usage ou enfin la nature du danger.

A. CLASSIFICATION SELON LA NATURE CHIMIQUE :

On distingue :

- Les toxiques gazeux :** Oxyde de carbone CO, ammoniac NH₃, anhydride sulfureux...
- Les toxiques minéraux :** Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium)...
- Les toxiques organiques :** Alcools, phénols, composés hétérocycliques...

B. SELON LE MECANISME D'ACTION :

Le mécanisme d'action de tous les toxiques n'est malheureusement pas connu.

Les mécanismes d'action suivants sont intéressants à considérer

1) LES TOXIQUES CAUSTIQUES :

- Les acides et les bases concentrés,
- les phénols, les halogènes,
- certains sels de métaux lourds

Ils dénaturent les protéines et causent des dommages irréversibles à toutes les cellules avec lesquelles ils sont en contact.

Ils entraînent des brûlures chimiques, très voisines des brûlures thermiques.

2) LES TOXIQUES THIOLOPRIVES :

- Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements **thiols - SH** des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités.
- Cette inhibition enzymatique peut être levée par administration de composés riches en groupements - SH (D pénicillamine) pour lesquels ces métaux présentent une plus grande affinité (**chélateurs**).
- Le complexe ainsi formé est hydrosoluble et donc facilement éliminable par le rein.

3) LES TOXIQUES MÉTHÉMOGLOBINISANTS :

- Les nitrates et nitrites,
- Les chlorates,

Ils oxydent le fer ferreux (Fe⁺⁺) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe⁺⁺⁺), inapte au transport de l'oxygène, entraînent une anoxie cellulaire.

4) LES TOXIQUES CONVULSIVANTS :

Le cas

- de la strychnine,
- du métaldéhyde,
- Et de la crimidine.

5) TOXIQUE ANTI-CHOLINESTÉRASIQUES :

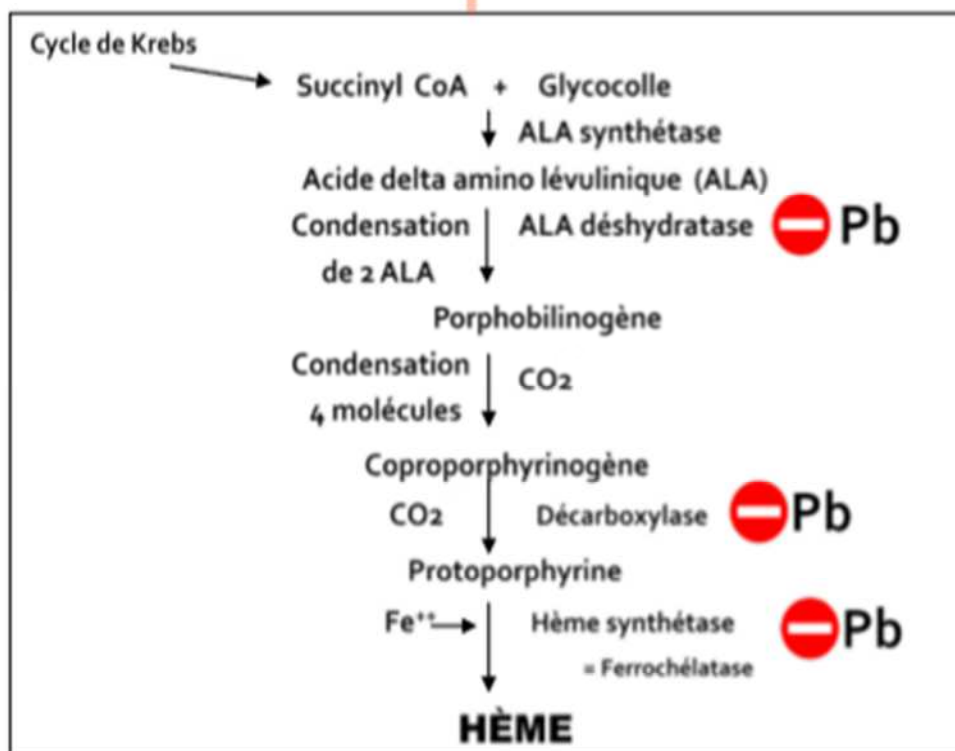
- Les insecticides **organophosphorés** et les **carbammates** ont une grande affinité pour les cholinestérases et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel.

- ❑ L'acétylcholine n'est plus détruite immédiatement après la libération dans le système nerveux s'accumule dans l'organisme provoquant des manifestations toxiques.

6) LES TOXIQUES PROVOQUANT DES BIOSYNTHÈSES ANORMALES :

Le **plomb** agit sur la **biosynthèse de l'hème**, à partir du succinyl coenzyme A.

Inhibition enzymatique de la synthèse de l'hème par le plomb



7) Autres manifestations toxiques :

Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales:

- pouvoir irritant,
- action allergisante,
- atteinte hépatique, rénale, sanguine, etc...

doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique.

Bibliographie :

1. Robert R, L. (1999). *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Paris: Masson.
2. Lauwerys, R. R. (2005). *Toxicologie industrielle et Intoxications professionnelles* (4ème Edition). Paris: Masson.