



المركز الاستشفائي الجامعي لهران  
CENTRAL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE ORAN

Modules Médecine du Travail  
Graduation: 6<sup>ème</sup> Année Médecine



# Toxicologie Industrielle et Environnementale

Présenté: Pr. DJAZOULI .M.A

Service Médecine du Travail CHUO

Faculté de Médecine

Université d'Oran1

# Les Objectifs pédagogiques :

- Connaitre les notions de base sur la toxicologie industrielle et l'écotoxicologie
- Connaitre le mécanisme d'action des toxiques
- Connaitre les différentes formes d'intoxication et les limites d'exposition

# Le plan

- **Notions de base**
  - Définition et nature d'un toxique
  - Définition de la toxicologie industrielle et environnementale
  - Toxicité et risque
- **Les différentes formes de toxicité**
  - Mécanisme d'action des toxiques
    - Action primaire
    - Action secondaire
  - Les formes d'intoxication
    - Intoxication aiguë
    - Intoxication subaiguë
    - Intoxication chronique
  - Interactions entre les agents toxiques
- **Cinétiques des toxiques dans l'organisme**
  - Pénétration et absorption
  - Transport
  - Distribution
  - Transformations métaboliques
  - Excrétion
- **Épreuves de toxicité**
  - Métrologie
  - Biométrie
- **Évaluation de la toxicité et les limites admissibles**

# 1/ Notions de base

**La toxicologie est la science qui traite du poison.**



## A- Définition d'un poison ou d'un toxique :

Une **substance** capable de **perturber un organisme vivant**.

Il peut être de **source naturelle** ou **artificielle**, de **nature chimique** ou **biologique**.

Paracelse : « Toute substance est un poison ... la **dose** adéquate fait la différence entre un **poison** et un **remède** »

## B- Définition de la toxicologie industrielle :

- La toxicologie qui s'intéresse aux **produits chimiques** utilisés dans **l'industrie** qui est très variée.
- Elle traite de **l'identification**, de **l'analyse**, du **mécanisme d'action**, du **métabolisme** et des **interactions** des corps **chimiques industriels**, du **diagnostic** des intoxications, du **traitement** et de la **prévention** des effets toxiques.

# 1/ Notions de base

Écotoxicologie est la science des interactions entre les **êtres vivants** et les **écosystèmes**



## A- Définition de la **Pollution**:

**Modification défavorable du milieu naturel** qui apparaît comme un sous-produit de l'action humaine altérant les critères de répartition des **flux d'énergie**, des **niveaux de radiation**, de la constitution physico-chimique du milieu naturel et de l'abondance des espèces vivantes.

- « Pollution = effets de l'ensemble des **composants toxiques** libérés par l'homme dans la **biosphère** »  
L'air - l'Eau - le sol

## B- Définition de l'**Écotoxicologie**: basées sur la toxicologie médicale

- Terme inventé par Truhaut (1969) qui définit cette **science** comme étant le prolongement de la toxicologie orienté vers **l'étude des effets écologiques** et des **risques** associés à la présence **dans l'environnement** de **contaminants** susceptibles d'avoir un effet néfaste sur **la santé humaine**.
- Selon Ramade (1979), "**science** dont l'objet est l'étude des modalités de contamination de **l'environnement** par les **agents polluants naturels** ou **artificiels** produits par l'activité humaine

« Effets des **Polluants toxiques** »

# 1/ Notions de base

## - État:

### - Gaz :

- Exerce dans l'air une **pression partielle**.
- Son expansion est illimitée.
- Il occupe tout l'espace qui lui est offert.

### - Vapeur :

- Exerce une pression partielle dans l'atmosphère mais ne constitue que la **forme partielle gazeuse d'une substance** normalement à l'état liquide.
- Le passage à la vapeur se fait par vaporisation ou par ébullition.

### Particules :

- État **biphasique** de solides ou liquides disposés sous forme **colloïdale** dans l'air.
- Notion de dispersion liée au diamètre

### - Poussières : 100 – 400 U

- Instables dans l'air obéissent aux lois de la pesanteur (l'humidification entraînant la chute).
- Possibilité d'**absorber les composés chimiques** (véhicules pour ces substances).

### - Brouillard : 50 – 100 U

- Produits **par pulvérisation** de solvants, peintures, insecticides, **fumées des métaux en fusion** (S/F d'oxydes).

### - Aérosol : < 50 U

- Échappant aux lois de la pesanteur, **pénétration facile dans les alvéoles**.

# 1/ Notions de base

## C- Toxicité et risque :

### 1- Définition :

- **La toxicité** : C'est la **capacité** inhérente à une **substance** de produire à une certaine dose administrée en une ou plusieurs fois → des **troubles** d'une ou plusieurs **fonctions de l'organisme** (organe ou cellules) réversibles ou non.
- **Le risque** : C'est la possibilité de survenue d'un **effet toxique** suivant les **conditions d'utilisation** et les **propriétés physico-chimiques** d'une substance déterminée.
  - Ex: gaz anesthésiants / Circuit d'utilisation

### 2- Types d'actions :

- Action **locale** : Le toxique agit uniquement à **l'endroit de contact**: peau, yeux, tractus digestif, voies respiratoires...Etc.
  - Ex: Allergie aux gants de latex, ciments,...
- Action **générale** ou **systémique** : L'action du toxique a lieu sur des **sites éloignés** de l'endroit de contact initial.
  - Ex : Allergie lors de la manipulation médicaments (ATB,...)

# 1/ Notions de base

## 3-Facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique :

3-1- Facteurs **toxico-dynamiques** : influencent la réponse de l'organisme en interférant avec la **fixation du toxique** sur ces sites d'action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation...).

- La quantité fixée aux sites d'action qui est fonction de :
  - La concentration du toxique au voisinage immédiat de ces sites d'action
  - Son affinité pour ceux-ci.
- La vitesse de fixation du métabolite actif aux récepteurs et la durée de son maintien.
- L'activité intrinsèque (nature de l'interaction toxique-sites): Os, Foie, Rein, Cerveau,...

3-2- Facteurs **toxico-cinétiques** :

- Les facteurs biologiques (**endogènes**) : l'absorption, la distribution, la biotransformation, l'excrétion.
- Les facteurs environnementaux (**exogènes**) :
  - les agents physiques (bruit, lumière, climat, irradiation...) peuvent affecter le métabolisme et la toxicité des substances étrangères,

## 2/ Les différentes formes de toxicité

### A- Mécanisme d'action des toxiques :

- 1) Action **primaire** du toxique
- 2) Action **secondaire** du toxique

L'étude sur la toxicité de la substance chimique doit viser à:

- Définir les **perturbations observées** au cours de l'intoxication.
- Préciser les signes **cliniques** , **biologiques** et tests **biochimiques** ou **physiologiques** capables de détecter précocement son action sur le travailleur exposé.

## 2/ Les différentes formes de toxicité

### 1) Action primaire du toxique :

- Interférence avec le transport de l'oxygène: action sur l'hémoglobine (Ex: CO-Hb)
- Interférence avec l'utilisation de l'oxygène et le stockage de l'énergie (Ex: CN<sup>-</sup> / Mitochondriale synthèse de l'ATP)
- Action sur les enzymes :
  - **Inhibition:**
    - Inhibition directe de l'activité de l'enzyme mais également sa synthèse (Ex intox pesticides organo-phosphrés / Acétylcholinestérase)
    - Inhibition compétitive ou non, réversible ou irréversible
    - Blocage l'action en interférant avec l'action d'un activateur ou d'un cofacteur
  - **Stimulation** ( Ex: D.ALA synthétase / Intox Plomb).
- Toxicité par génération de radicaux libres ( Intoxication CCl<sub>4</sub> → CCl<sub>3</sub><sup>•</sup> + Cl<sup>•</sup> )
- Désordres métaboliques et troubles de l'équilibre acido-basique (Ex: intoxication Alcools)
- Interférence avec le système immunitaire : immunodépression – immuno-stimulation -
  - affections allergiques → (Ex: Asbeste, médicaments,...)
- Hypersensibilité d'origine génétique
- Action directe du toxique sur le récepteur. (Ex: Muscarine sur le muscle cardiaque et glandes)

### 2) Action secondaire du toxique :

L'action primaire d'un toxique peut engendrer une chaîne de réactions secondaires qui sont importantes à connaître car peuvent servir de tests d'exposition.

## 2/ Les différentes formes de toxicité

### B- Interactions entre les agents toxiques :

Les mécanismes d'interaction peuvent être:

#### - Physico-chimiques :

- Antagonisme, potentialisation : réduction des manifestations toxiques.
- Synergie: augmentation des manifestations toxiques.

#### - Biologiques :

- Interactions toxico-dynamiques: Interférence au niveau des sites d'actions primaires.
- Interactions toxico-cinétiques: Interférence avec les mécanismes d'absorption, d'élimination et de détoxification des toxiques.

-

## 2/ Les différentes formes de toxicité

### C- Les formes d'intoxications :

#### 1) Intoxication **aiguë** : est caractérisée par:

- Exposition de courte durée
- Absorption rapide du toxique (dose unique ou multiple) sur une période ne dépassant pas les 24 heures.
- Les manifestations d'intoxication se développent rapidement en général.
- La mort ou la guérison survient sans retard. Ex: intoxication au monoxyde carbone (**CO**).

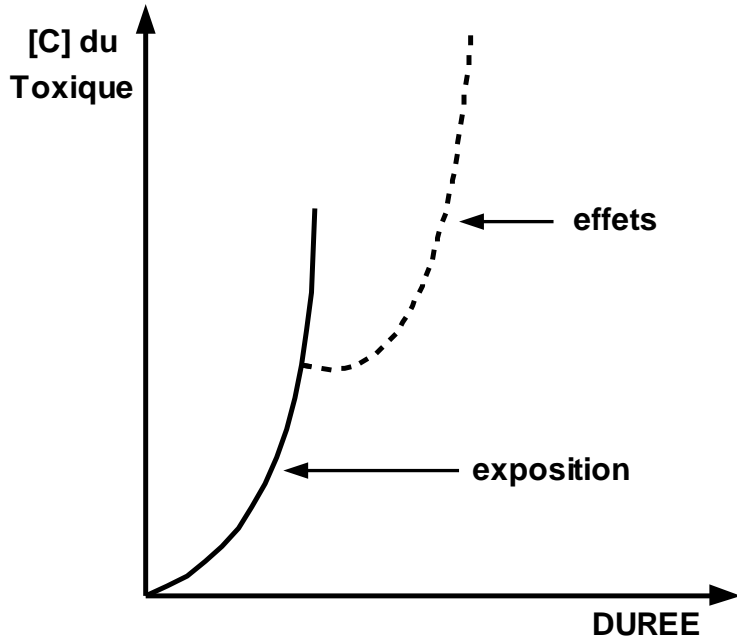
#### 2) Intoxication **subaiguë** : est caractérisée par:

- Expositions fréquentes et répétées
- Sur une période de quelques jours ou semaines sont nécessaires avant que les symptômes n'apparaissent.

#### 3) Intoxication **chronique** : est caractérisée par:

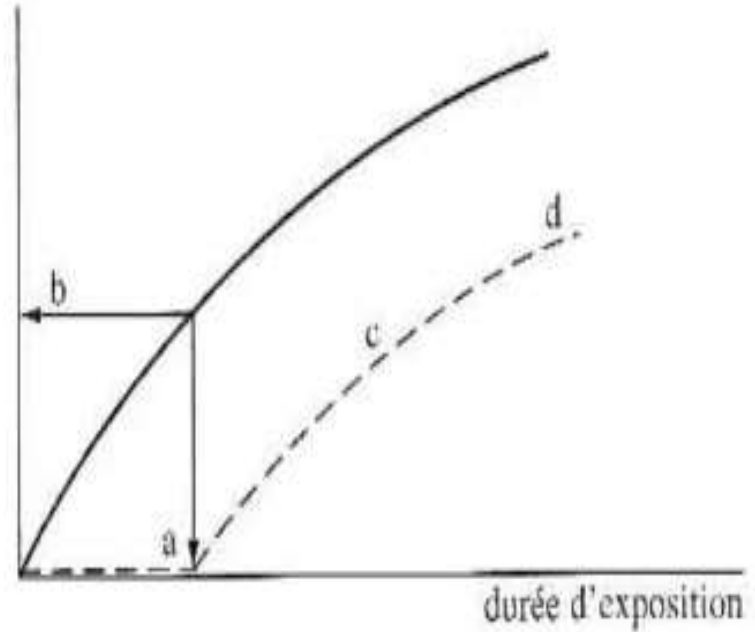
- Expositions répétées sur une longue période de temps (des années)
- Des signes cliniques se manifestent:
  - Soit parce que le toxique s'accumule dans l'organisme c'est-à-dire la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée. **Ex:** Intoxication saturnine chronique (**Pb**), Méthanol, Fluor, Cadmium...)
  - Soit que les effets engendrés s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme. **Ex:** Intoxication chronique au Disulfure de carbone (**CS<sub>2</sub>**)

## INTOXICATION AIGUE



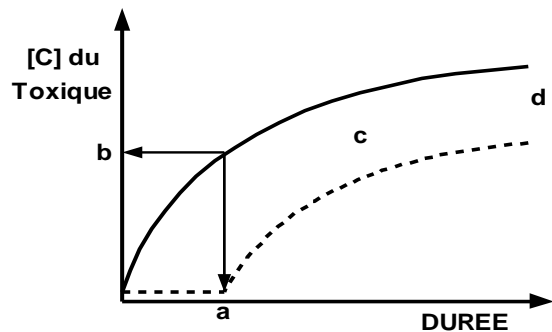
- ✓ Exposition de courte durée (<24heures)
- ✓ Absorption rapide du toxique
- ✓ Manifestations +/- rapides

## Accumulation du toxique



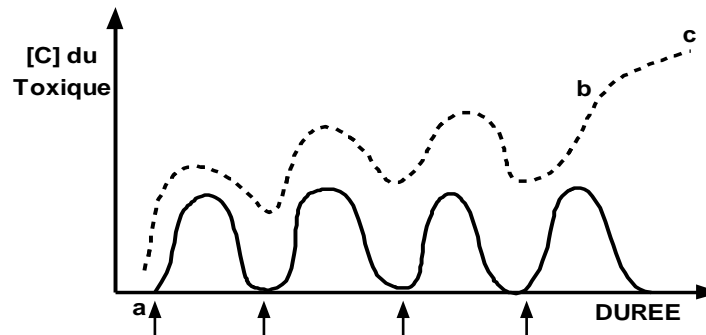
**Intoxication Chronique  
par Accumulation du Toxique**

### Accumulation de la substance :



- a : début des altérations biochimiques ou physiologiques
- b : [C] seuil où le premier effet biologique se manifeste
- c : symptômes cliniques
- d : mort de l'organisme

### Sommation des effets :



- a → b : altération biochimique ou physiologique
- b : apparition des symptômes cliniques
- c : mort de l'organisme

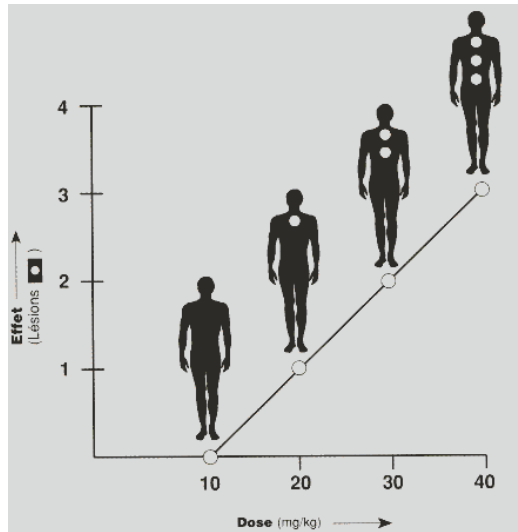


Figure 1 : Relation entre la dose et l'effet

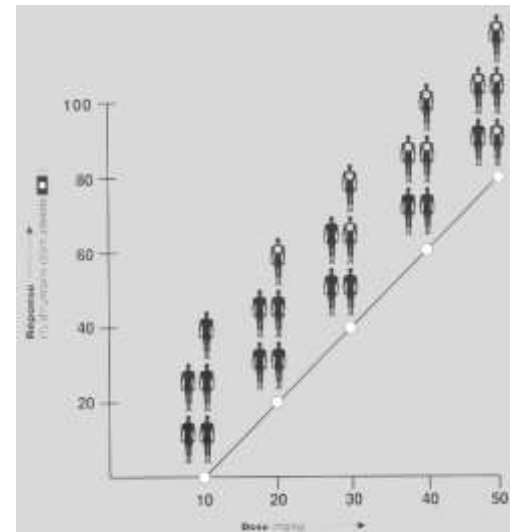


Figure 2 : Relation entre la dose et la réponse

De plus à cette sommation des effets sur l'organisme exposé pourrait s'ajouter la possibilité d'action cumulative à travers plusieurs générations (cas de l'exposition à la radioactivité...): **C.M.R**

# Mécanisme de la Génotoxicité dans l'organisme

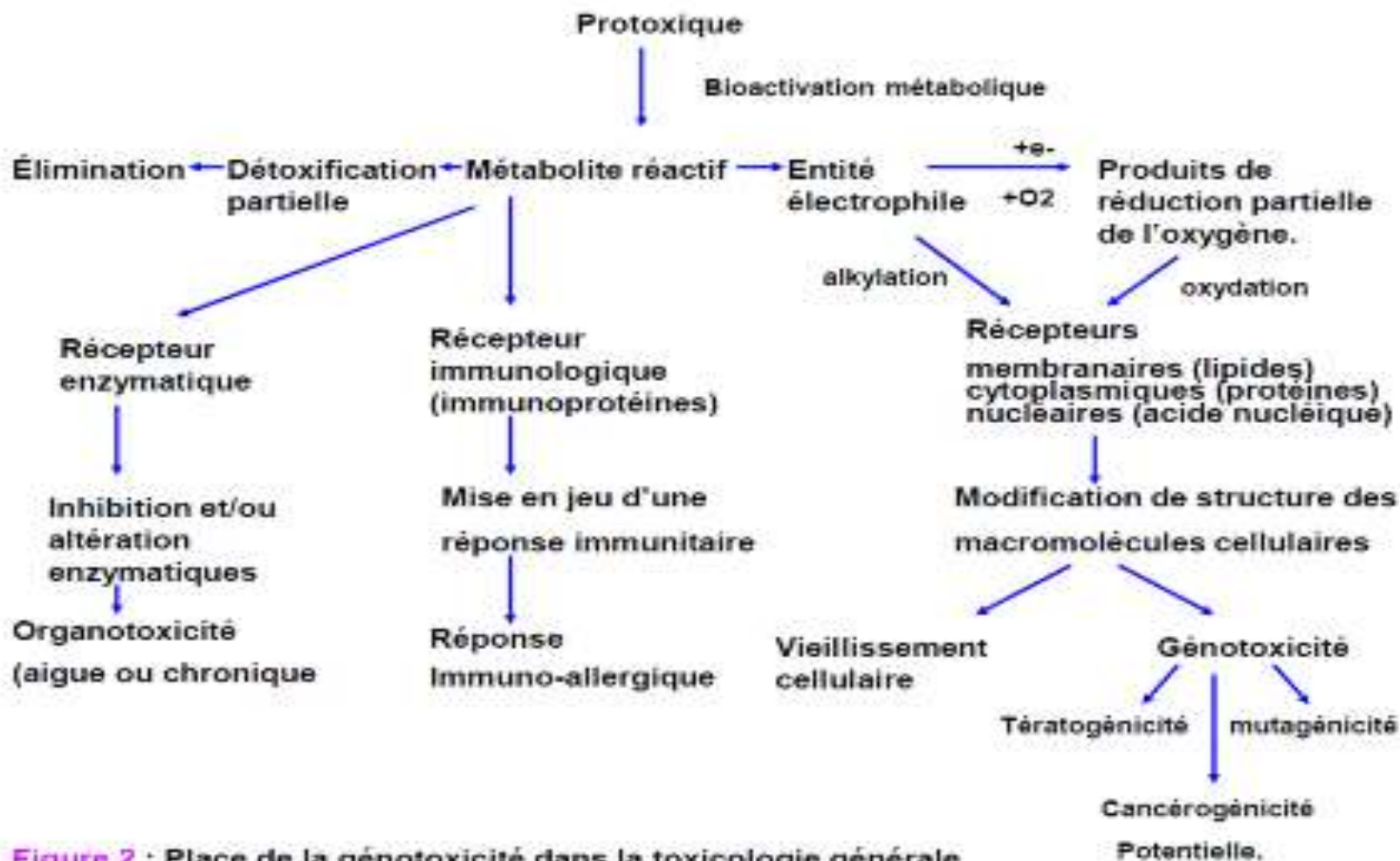


Figure 2 : Place de la génotoxicité dans la toxicologie générale.

# 3/ Cinétiques des toxiques dans l'organisme

## A- Pénétration et Absorption :

**Pénétration** du toxique en milieu industriel peut se faire par 03 voies:

- - **Voie digestive** +: soit au décours d'un **accident**, ou par voie aérienne puis **ré ingestion**.
- - **Voie cutanée ou muqueuse** ++: La peau qui a un rôle protecteur vis à vis des agressions physiques, chimiques ou biologiques.
  - L'absorption peut se faire par la **voie trans-épidermique** et la **voie pilo-sébacée**.
  - Mais l'absorption peut se faire en cas de **brèche cutanée** ou en cas de **propriétés physico-chimiques particulières du toxique**.
- - **Voie aérienne**: +++ C'est la voie d'absorption, la plus importante pour de nombreux toxiques professionnels qui se trouvent sous forme de **aérosol**, de **gaz**, de **fumée**, de **vapeurs**.
- Pour ce qui est des gaz et vapeurs, les facteurs déterminant l'absorption sont :
  - la concentration atmosphérique
  - la durée d'exposition
  - la solubilité des gaz dans le sang et les tissus
  - le débit sanguin
  - le gradient de pression partielle de ces gaz entre les alvéoles et le sang
  - la ventilation pulmonaire
- Pour les aérosols les facteurs qui déterminent leur **déposition** dans **l'arbre trachéo-bronchique** sont :
  - Les caractéristiques physiques de l'aérosol qui sont la forme et le diamètre des particules
    - **5 et 30 µm**, le dépôt → Naso-pharynx ;
    - **1 et 5 µm** le dépôt → Bronches et des bronchioles ;
    - **Inférieures à 1 µm** → atteignent les alvéoles.

# 3/ Cinétiques des toxiques dans l'organisme

## A- Pénétration et Absorption :

### Absorption :

a- **Filtration** : à travers les pores de la membrane, transfert des petites **molécules hydrophiles**.

b- **Simple diffusion** : Due à l'existence d'un gradient de concentration, molécules de **faible poids moléculaire** < 500.

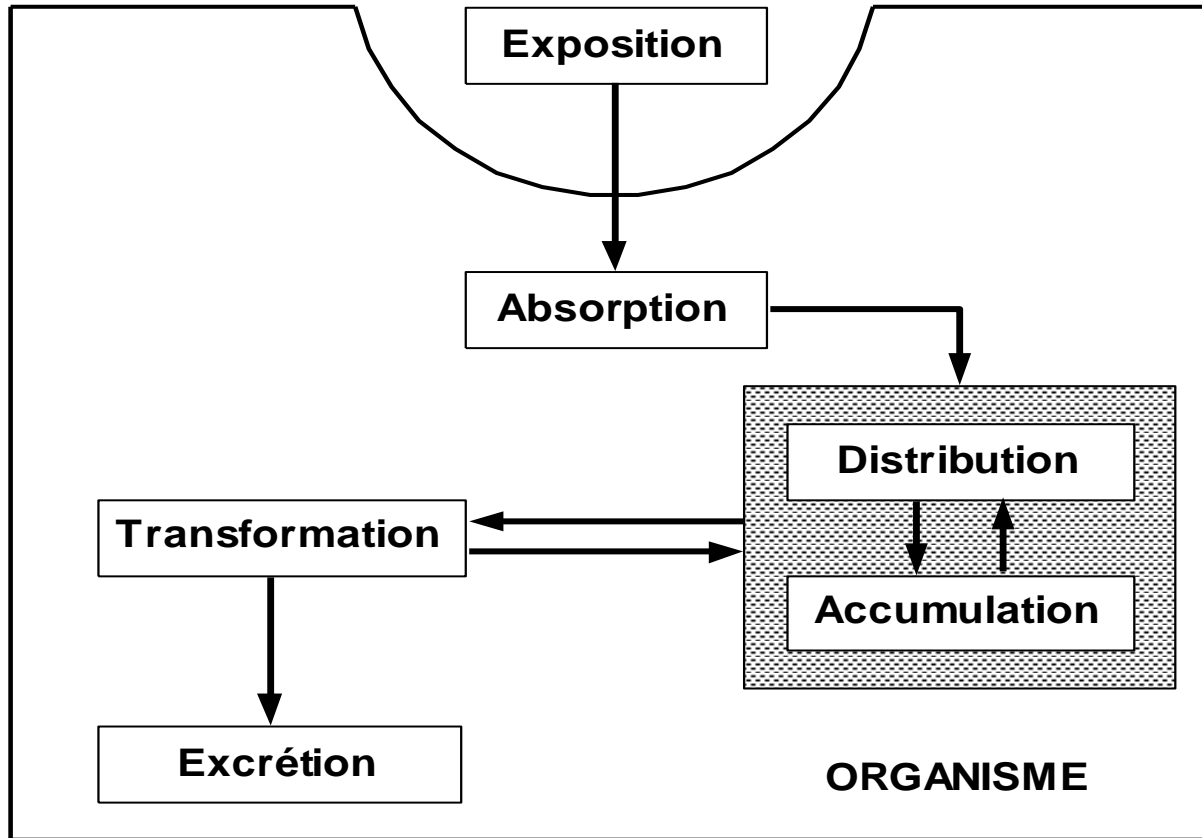
c- **Diffusion facilitée** : Fait intervenir des substances porteuses (protéines porteuses).

d- **Transport actif** : Le corps chimique est transporté par des substances porteuses même à l'encontre d'un gradient de concentration, processus nécessitant une source d'énergie.

e- **Pinocytose** : Résulte de la formation d'**invagination** de la membrane cellulaire qui englobe les gouttelettes de fluide extracellulaire,

- La vitesse de diffusion de la substance chimique sera fonction :
  - Du **gradient de pression** existant à travers la membrane C1-C2.
  - De la **surface membranaire** disponible pour le transfert A.
  - De **l'épaisseur de la membrane**.
  - De la **constante de diffusion** de la substance transférée **k** qui est fonction de leur:
    - Liposolubilité.
    - Degré d'ionisation.

### 3/ Cinétiques des toxiques dans l'organisme



# 3/ Cinétiques des toxiques dans l'organisme

**C- Distribution :** A l'intérieur de l'organisme la distribution du toxique n'est en général pas uniforme

- Facteurs influençant la distribution :

- - Liés à l'**organe** :
  - Offre passive: le degré de perfusion, la situation sur le trajet du toxique.
  - Demande active : la constitution chimique, le rôle biologique.
- - Liés au **toxique** : propriétés physico-chimiques.
  - Effet **local** et effet  **systémique** ou général
  - Effet **réversible** et effet **irréversible**
  - Effet **immédiat** ou aigu et effet **retardé** (Kc) ou chronique
- - Liés aux **conditions d'exposition** : qui déterminent la voie de pénétration.

Ex:

- Effet narcotique des  **solvants** dus à leur fixation sur le système nerveux.
- Effet du **Benzène** sur l'hématopoïèse due à sa fixation au niveau de la moelle osseuse.
- Blocage du système enzymatique de maturation des globules rouges par le **plomb**.

**D- Transformations métaboliques :**

- L'ensemble de ces réactions de transformation est appelé  **métabolisme**, tandis que les produits ainsi transformés sont appelés  **métabolites**.
- La **transformation** des toxiques a lieu dans les différentes cellules mais surtout effectuée par → le  **foie**, le fait des enzymes du  **réticulum endoplasmique** du foie ainsi que d'autres tissus (**peau, lymphocytes** circulant, reins, **poumons, placenta**).
- → Processus transformation: Oxydation, Réduction, Conjugaison, Migration d'atomes, Méthylation, Désalkylation,
-

# 3/ Cinétiques des toxiques dans l'organisme

## E- Excrétion :

Les voies d'excrétion des substances étrangères ou de leurs produits de transformation sont : l'**urine**, la **bile**, l'**air expiré**, la **sueur**, les **phanères**, la **salive**, le **lait**, les sécrétions **gastro-intestinales**.

- **Excrétion urinaire :**

- **Filtration glomérulaire :** Les reins reçoivent environ 25 % du débit cardiaque dont 1/5 est directement délivré aux glomérules où se produit un ultrafiltrat du plasma.
- Transport **tubulaire passif :** L'épithélium tubulaire, particulièrement dans le tube distal, se comporte comme une membrane lipophile permettant le transfert de substances liposolubles non ionisées.
- Transport **tubulaire actif :** - Les substances excrétées par transport actif sont donc des substances ionisées lipophobes qui peuvent être transportées contre un gradient de concentration.

- **Voie respiratoire :** - Principalement les substances volatiles (solvants) ou le produit terminal gazeux (CO<sub>2</sub>) de dégradation d'une substance chimique.

- **Voie biliaire :**

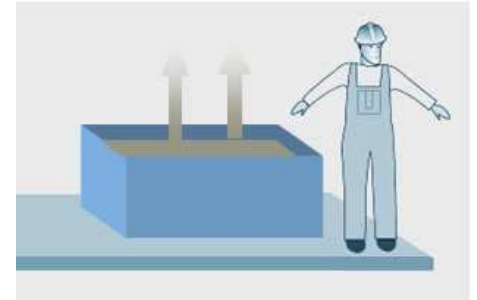
- Le **foie** est le principal organe de **transformation** des substances chimiques **étrangères**.
- Certains métabolites **hautement polaires** sont excrétés préférentiellement par la bile, qui les évacue dans l'intestin.

## 4/ Épreuves de toxicité

- Métrologie
- Biométrie

# METROLOGIE

Dosage des toxiques dans l'air ambiant



**BUT:**

**La valeur de référence est-elle dépassée?**

Quand:

- soit une évaluation initiale de l'exposition ;
- soit un contrôle périodique réglementaire (annuel)
- Soit après dépassements des valeurs références (accident)
- Inspection du travail

QUI:

- à la charge de l'employeur
- par des organismes agréés
- Collaborateurs: médecin du travail, toxicologue, chimiste, ...

# BIOMETROLOGIE

## Définition

- Evaluation de l'exposition **interne**
- Surveillance **biologique** de l'exposition aux produits chimiques

# BIOMETROLOGIE

## Définition

« Identification et mesure des **substances** de l'environnement du poste de travail ou de leurs **métabolites** dans les **fluides biologiques** dans les tissus, les excrétions, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés

*pour évaluer*

- *l'exposition réelle et*
- *le risque pour la santé de chacun d'entre eux en comparaison à des références appropriées ».*

(OMS, NIOSH, OSHA, 1980)

# Choix du moment de prélèvement (données de cinétiques)

**Demi-vie longue** (> 100 heures) (ex. : cadmium Sg)  
moment de prélèvement indifférent

**Demi-vie de 10 à 100 heures** (ex. : TCA urin)  
prélèvement en fin de poste - fin de semaine ; accumulation au cours de la semaine

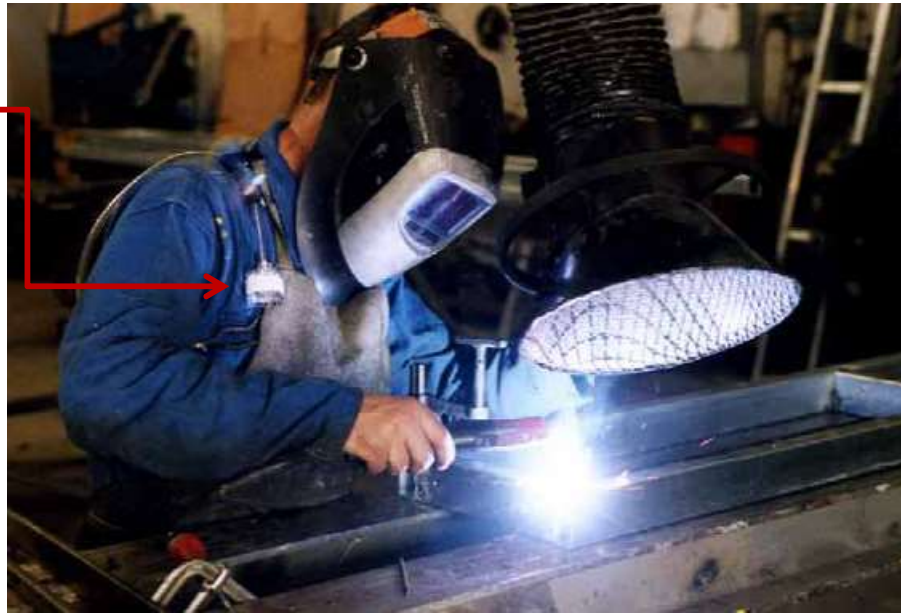
**Demi-vie de 1 à 10 h** (ex. : toluène urin)  
prélèvement en fin de poste, quelque soit le jour ; reflet de l'exposition de la journée

**Demi-vie < 1 heure** (ex. : benzène sg, dichlorométhane Sg)  
prélèvement immédiatement en fin de poste ; reflet de l'exposition précédant le prélèvement

# Métrologie

## Prélèvement des Fumées

capteur

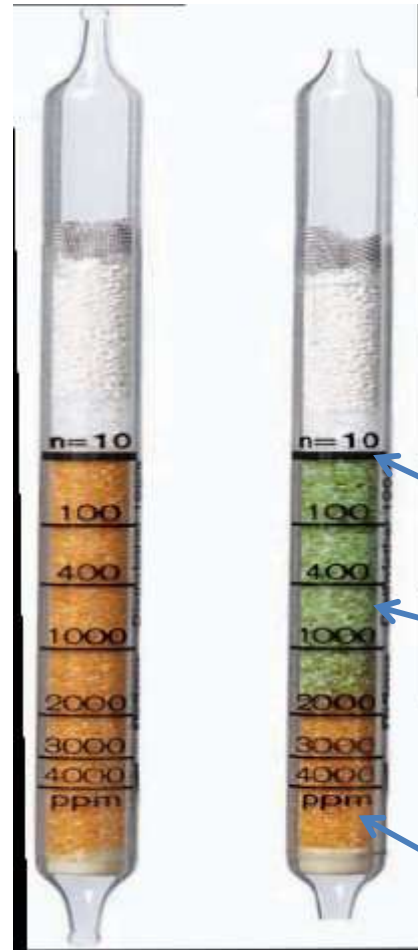


# Tubes colorimétriques



toxique	intervalle	Temps	code
Styrene 10/a	10 to 200 ppm	3min	
Toluene 5/b	50 to 300 ppm	1 min	
Trichloroe thylene 50/a	50 to 500 ppm	1.5 min	

# Analyse semi – quantitative instantanée



Number of strokes

Indicator layer with scale

Concentration unit

**Dräger-Tube after measurement: The air sample causes a clearly visible colour change.**

# Analyse -



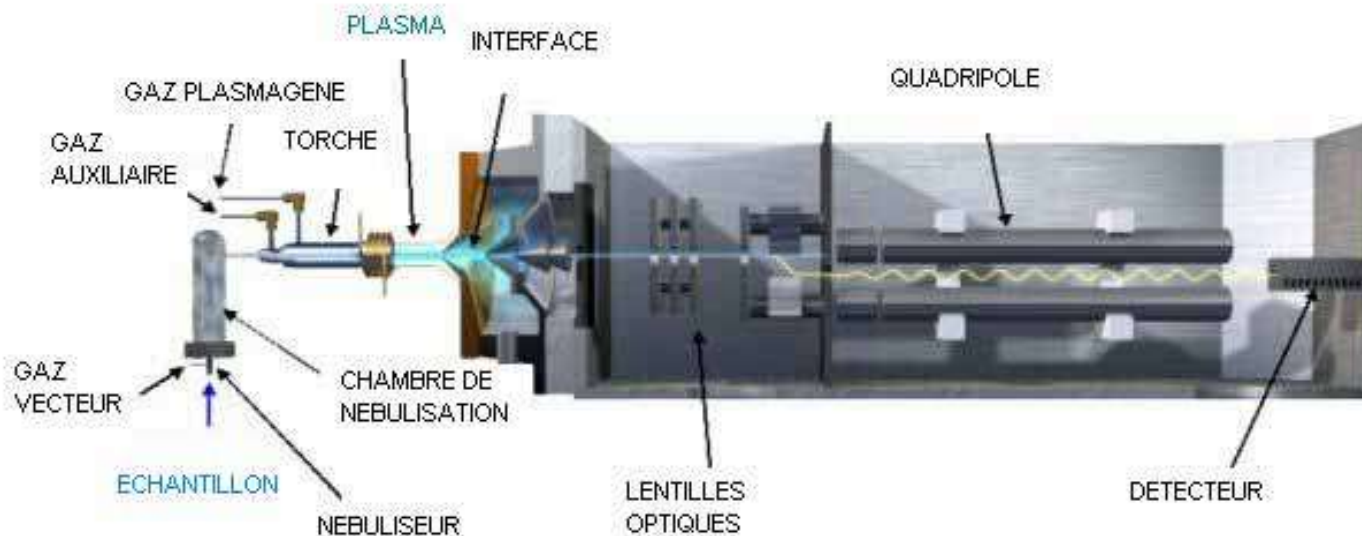
Passeur  
automatique  
d'échantillons

Plasma

**Analyse par ICP**

# Biométrie

## Principe



**Détermination de la concentration en métaux par ICP-MS (Spectrométrie de masse à plasma induit par couplage)**

# 5/ Évaluation de la toxicité et des limites admissibles

## D- Présentation des normes :

- Concentration admissible moyenne :
  - **TLV** : (Threshold Limit Value) ou TWA (Time Weighted Average) sont des Concentrations moyennes de substance chimique atmosphériques à laquelle un travailleur peut être **exposé 8h/j, 5j/sem** durant toute une vie professionnelle **sans** qu'ils y a des effets toxiques pour la santé pour la majorité des travailleurs.
  - **VLE** : valeur limite d'exposition : c'est la valeur seuil (Plafond) qu'il ne faut pas dépasser sur une courte durée, au risque d'une intoxication aiguë
    - Dont le respect permet d'éviter le risque d'effets toxiques **immédiats** ou à **court terme**.
  - **VME** : valeur moyenne d'exposition : c'est la valeur seuil qu'il ne faut pas dépasser sur une période de **8 heures**, au risque d'une intoxication chronique.
    - Destinées à protéger les travailleurs des effets à **long terme**.

## 4/ Épreuves de toxicité (expérimentale)

### A- Épreuve de toxicité aiguë :

- Exposition inférieure à 24H.
- Observation 14 jours.
- L'effet le plus souvent rapporté est la mortalité on parle alors de DL (dose létale 50).
  - 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.
  - La **DE50** (dose efficace) est la dose responsable d'un effet spécifique (autre que la létalité) chez 50% des animaux
- Lorsqu'il s'agit d'un corps qui entre dans l'organisme par inhalation on parle de **CE50** (concentration effective 50) et de **CL50** (concentration létal 50).

### B- Épreuve de toxicité subaiguë :

- Définir chez une ou plusieurs espèces animales la durée d'exposition sans effets adverses.
- - Effets cumulatifs sur une courte période.
- - Déceler les organes affectés.

### C- Épreuve de toxicité chronique :

Ces études ont pour objectif de préciser la concentration qui lors d'administration prolongée n'altère pas la santé de l'animal de l'expérience.

# 5/ Évaluation de la toxicité et des limites admissibles

## A- Limites admissibles :

Normes quantitatives d'hygiène, exprimées en concentration pour une durée moyenne d'exposition correspondant à des niveaux d'exposition au risque,

→ la probabilité d'altérer la santé est acceptable.



## B- Méthodologie de l'établissement des limites :

**Pluridisciplinaire:**

**chimie, physique, mathématiques, biologie, écologie, etc...**

# 5/ Évaluation de la toxicité et des limites admissibles

## B- Méthodologie de l'établissement des limites :

- Les examens pratiqués lors de telles études sont (l'effet adverse).
  - Examen anatomo-pathologique.
  - Poids des organes.
  - Croissance des animaux et leur consommation de nourriture.
  - Tests physiologiques (EFR, clairance BSP etc...)
  - Tests biochimiques.
  - Biologie courante.
  - Étude du comportement.
  - Effet sur la fertilité.
  - Tests d'immuno-génécité.
  - Tests prédictifs d'une activité cancérogène.
  - Étude du métabolisme et du mécanisme d'action des toxiques.

## C- Étude sur l'homme :

- Recherche sur l'homme :
  - Expérience strictement volontaire.
  - Expériences préliminaires sur les animaux.
  - Risque encouru négligeable et observation prolongée.
  - Examen préliminaire soigné et observation prolongée.
- Étude épidémiologiques :
  - -Rétrospectives.
  - -Prospectives.

# Bibliographie

## *Pour en savoir plus...*

- Robert. LAUWERIS Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles., pp.3-11. ed Masson 5<sup>ème</sup> édition.
- H. DESOILLE, J SCHERRER, R. TRUHAUT, Précis de Médecine du Travail, Edit Masson. P 401 – 427.
- A. FYAD, Z. BOUKERMA, MA DJAZOULI, Le Manuel du module MED449.Programme officiel, pp 77-93.

