

INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE

Dr. NEZZAL Abdelaziz

Plan

- I. Introduction
- II. Définitions
- III. Notions de toxicologie
- IV. Les formes d'intoxication
- V. Types d'action
- VI. Facteurs influençant la réponse de l'organisme a un corps toxique
- VII. Mécanisme d'action des toxiques
- VIII. Interactions entre les agents toxiques

I. INTRODUCTION

L'organisme humain entretient un échange continu avec son milieu par un ensemble de réactions qui contribuent à maintenir un équilibre qualifié de dynamique.

Le milieu nous influence et nous l'influons: ce principe d'action-réaction nous dit :
« toute action a des conséquences »

Le milieu est un ensemble de nombreux éléments qui peuvent avoir des conséquences sur la santé des organismes vivants.

L'industrie chimique s'enrichit chaque année de centaines de nouveaux produits chimiques augmentant leur inventaire. Pour que l'utilisation de ces produits soit profitable, il faut que leurs avantages surpassent les inconvénients. Il est donc important de connaître la nocivité des produits chimiques sur l'organisme.

II. DEFINITION DE LA TOXICOLOGIE

A/ Définition de la toxicologie

La toxicologie est l'étude des substances toxiques qui consiste en l'identification et l'évaluation quantitative des conséquences néfastes liées à l'exposition à des agents physiques, chimiques ou de toute autre nature

- La toxicologie peut être scindée en spécialités:
 - toxicologie industrielle
 - toxicologie clinique
 - toxicologie médico-légale
 - toxicologie fondamentale
 - toxicologie réglementaire
- La toxicologie peut être présentée selon ses objectifs:
 - Recherche,
 - Expérimentation
 - Evaluation du risque
- Elle fait appel :
 - aux sciences biologiques fondamentales,
 - aux disciplines médicales,
 - à l'épidémiologie
 - et à divers domaines de la chimie et de la physique.
- Elle s'étend :
 - de la recherche fondamentale sur le mécanisme d'action des agents toxiques
 - à la mise au point et à l'interprétation de tests normalisés permettant de caractériser les propriétés toxiques de ces agents.
- Elle fournit à la médecine et à l'épidémiologie des informations indispensables pour:
 - comprendre l'étiologie
 - et établir le lien entre les expositions, y compris professionnelles, et les pathologies observées.

B/ Définition de la toxicologie industrielle

La toxicologie industrielle constitue un aspect de la toxicologie qui s'intéresse aux produits chimiques utilisés dans l'industrie.

Elle représente un domaine très important de la toxicologie. 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. Elle a pour but essentiellement de prévenir le développement de lésions toxiques.

C/ Définition d'un poison ou d'un toxique

Un poison, ou toxique, est une substance capable de perturber un organisme vivant. Il peut être de source naturelle ou artificielle, de nature chimique ou biologique. « Toute substance est un poison ... la dose adéquate fait la différence entre un poison et un remède » Paracelse, (1493-1541)

III. NOTIONS DE TOXICOLOGIE ET DÉFINITIONS DES CONCEPTS

1. La toxicité est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme.
2. Un xénobiotique désigne une «substance étrangère», c'est-à-dire extérieure à l'organisme. Ils comprennent:
 - les médicaments,
 - les produits chimiques industriels,
 - les poisons naturels
 - et les polluants environnementaux.
3. 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».
4. La relation dose-réponse désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique.
5. 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.
6. Une dose-seuil est le niveau de dose en dessous duquel aucun effet observable ne survient.
7. 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.
8. La DE50 (dose efficace) est la dose responsable d'un effet spécifique autre que la létalité chez 50% des animaux.

9. Les effets systémiques sont les effets toxiques observés dans des tissus éloignés de la voie d'absorption.

10. L'organe cible est l'organe principal ou l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition.

11. Les effets aigus sont des effets survenant rapidement (en général en moins de 24H) après une exposition limitée.

12. Les effets chroniques surviennent après une exposition prolongée (mois, années, décennies) ou persistent lorsque l'exposition a cessé.

IV. LES FORMES D'INTOXICATION

On distingue trois formes d'intoxication:

- Intoxication aiguë
- Intoxication subaiguë
- Intoxication chronique

A/ Intoxication aiguë

Elle 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.

B/ Intoxication subaiguë

Elle est caractérisée par:

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

C/ Intoxication chronique

Elle 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.

- Soit que les effets engendrés s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme.

V. TYPES D'ACTION

Les toxiques peuvent avoir une action locale et une action générale ou systémique.

A) Action locale

Le toxique agit uniquement à l'endroit de contact:

- Peau
- Yeux
- Tractus digestif
- Voies respiratoires
- Etc.

B) Action générale ou systémique

L'action du toxique a lieu sur des sites éloignés de l'endroit de contact initial. Les facteurs responsables d'une action élective du toxique sur un organe particulier sont:

- Le degré de perfusion de l'organe
- La composition chimique de l'organe (ex: teneur en lipides)
- Sa situation particulière sur la voie du transport du toxique (poumons lésés si toxique inhalé; foie si toxique ingéré)
- Les caractéristiques biochimiques de l'organe atteint. Ex:
 - a) Nombreuses mitoses (système érythropoïétique)
 - b) Organes capables de métaboliser le corps chimique en dérivé plus toxique;
 - c) Besoin métabolique particulier de l'organe atteint (ex: oxygène pour le cerveau)

VI. FACTEURS INFLUENCANT LA REPOSE DE L'ORGANISME A UN CORPS TOXIQUE

La réponse de l'organisme à un toxique dépend de :

- La quantité fixée aux sites d'action qui est fonction de
 - a) la concentration du toxique au voisinage immédiat de ces sites d'action
 - b) son affinité pour ceux-ci.

- L'activité intrinsèque (nature de l'interaction toxique-sites)
- La vitesse de fixation du métabolite actif aux récepteurs et la durée de son maintien.

On classe ces facteurs en facteurs toxicodynamiques et en facteurs toxicocinétiques.

A/ Facteurs toxicodynamiques

Ce sont des facteurs qui 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...)

B/ Facteurs toxicocinétiques

Ils peuvent être classés groupés en 03 catégories:

1. Les facteurs biologiques ou endogènes
2. Les facteurs environnementaux ou exogènes
3. Les caractéristiques physico-chimiques de la substance

1. Les facteurs biologiques ou endogènes

Excepté l'action locale d'un corps chimique sur le tissu directement en contact, le nombre de molécule de la substance qui se fixera sur les récepteurs-cibles dépendra de 04 facteurs:

- L'absorption
- La distribution
- La biotransformation
- L'excrétion

a) L'entrée (ou l'absorption)

On appelle absorption la pénétration des produits dans les membranes, les muqueuses, etc. c'est une étape importante, car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique générale ou systémique. Seule une fraction de la quantité absorbée se retrouve dans le sang. L'absorption ou l'entrée peut se faire par différentes voies.

- La voie respiratoire
 - Principal voie d'entrée
 - Car l'air ambiant est souvent contaminé par des :
 - vapeurs,
 - gaz,

- fumées,
- poussières,
- Etc.
- la voie digestive
 - Voie d'exposition usuelle en milieu de travail
 - Ne pas la négliger car:
 - des méthodes de travail inadéquates peuvent conduire à une ingestion accidentelle. Ex: lorsqu'on se sert d'une pipette avec la bouche.
 - de mauvaises méthodes d'hygiène peuvent être à l'origine d'une exposition par ingestion: manger, boire, se maquiller ou fumer sur des lieux de travail contaminés.
- La voie cutanée
 - La voie cutanée : passage important.
 - Puisque la peau représente une grande surface de contact avec l'environnement.
- Autres voies d'entrée
 - Importance généralement moindre.
 - Plus spécifiques à certains milieux de travail.
 - Exemple: les injections accidentelles d'un médicament et les piqûres d'aiguilles en milieu hospitalier.

b) Le transport et la distribution (ou la répartition)

- Après avoir pénétré dans la voie sanguine, le produit peut ainsi être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la distribution.
- le sang transporte les toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec les cellules et les tissus, et se fixer de préférence dans certains de ces tissus.

a) L'excrétion

Elle peut se faire par différentes voies.

- Les voies urinaires +++
- Les biliaires +++
- L'air expiré
- La sueur

- Les phanères
- La salive
- Le lait
- Les sécrétions gastro-intestinales

d) La transformation (ou le métabolisme ou la biotransformation)

Une fois arrivé dans le sang, pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec les différentes cellules de l'organisme. Des réactions peuvent se produire et entraîner ou non le toxique.

L'ensemble de ces réactions de transformation est appelé métabolisme, tandis que les produits ainsi transformés sont appelés métabolites. Il peut en résulter une accumulation ou une élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques a lieu dans les différentes cellules mais surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique et de désintoxication de l'organisme en éliminant beaucoup de substances.

2. Les facteurs environnementaux ou exogènes

Les agents physiques (bruit, lumière, climat, irradiation...) peuvent affecter le métabolisme et la toxicité des substances étrangères.

Les agents chimiques peuvent également modifier l'absorption, la distribution, la transformation et l'excrétion d'un autre toxique.

2. Les caractéristiques physico-chimiques de la substance

La toxicité des substances va dépendre également de :

- la forme physico-chimique
- la quantité
- la durée de rétention...

VII. MECANISME D'ACTION DES TOXIQUES

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

1. préciser les signes cliniques et biologiques

2. définir son mécanisme d'action, c.à.d. découvrir la lésion initiale (effet critique) responsable des perturbations observées au cours de l'intoxication.
3. développer des tests biochimiques ou physiologiques capables de détecter précocement son action sur le travailleur exposée
4. permet de jeter la lumière sur la nature et l'importance de certaines voies métaboliques

A/ ACTION PRIMAIRE DU TOXIQUE

L'action primaire du toxique peut se faire de plusieurs façons :

1. Interférence avec le transport de l'oxygène: action sur l'hémoglobine
2. Interférence avec l'utilisation de l'oxygène et le stockage de l'énergie (synthèse de l'ATP)
3. Action sur des enzymes
 - A) Inhibition:
 - 1- inhibition compétitive ou non, réversible ou irréversible
 - 2- blocage l'action d'une enzyme en interférant avec l'action d'un activateur ou d'un cofacteur
 3. Inhibition directe de l'activité de l'enzyme mais également sa synthèse
 - B) Stimulation
4. Toxicité par génération de radicaux libres
5. Désordres métaboliques et troubles de l'équilibre acido-basique
6. Interférence avec le système immunitaire
 - immunodépression
 - immunostimulation
 - affections allergiques
7. Hypersensibilité d'origine génétique
8. Action directe du toxique

B/ 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.

VIII. INTERACTIONS ENTRE LES AGENTS TOXIQUES

L'exposition professionnelle est complexe en raison des phénomènes d'interaction entre agents toxiques entraînant :

- une augmentation des manifestations toxiques (synergie, potentialisation)
- ou une réduction des manifestations toxiques (antagonisme)

Les mécanismes d'interaction peuvent être:

1. Physico-chimiques

- a- Antagonisme: réduction des manifestations toxiques
- b- Synergie: augmentation des manifestations toxiques

2. Biologiques

- a- Interférence au niveau des sites d'actions primaires (interactions toxicodynamiques)
- b- Interférence avec les mécanismes d'absorption, d'élimination et de détoxification des toxiques (interactions toxicocinétiques).

Bibliographie

1. R. Lauwerys
2. Encyclopédie du BIT