

**UNIVERSITE BADJI MOKHTAR  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE MEDECINE  
ENSEIGNEMENT GRADUE  
ANNEE 2019-2020**

**Enseignante : Pr KHATMIS    Email : khatmisaliha21@gmail.com**

**INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE**

**Plan du cours**

- 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 à un corps toxique
- VII. Mécanisme d'action des toxiques
- VIII. Interactions entre les agents toxiques

**INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE**

**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 exp: la respiration nous permet d'absorber de l'O<sub>2</sub> de l'air et de rejeter du CO<sub>2</sub>

L'industrie chimique s'enrichit chaque année de centaines de nouveaux produits chimiques augmentant leur inventaire

Il est donc important de connaître la nocivité des produits chimiques sur l'organisme.

**II. Définition de la toxicologie :**

La toxicologie est l'étude des substances toxiques qui consiste en :

- l'identification
- l'évaluation quantitative des conséquences néfastes liées à l'exposition à:
  - des agents physiques,
  - des agents chimiques
  - ou des agents 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 traite :**
    1. De l'identification,
    2. De l'analyse,
    3. Du mécanisme d'action,
    4. Du métabolisme
    5. Des interactions des corps chimiques industriels,
    6. Du diagnostic des intoxications,
    7. Du traitement,
    8. De la prévention des effets toxiques.

➤ **Elle a pour but :**

Essentiellement de prévenir le développement de lésions toxiques.

#### **A/ Définition de la toxicologie industrielle**

- Elle 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.

#### **B/ 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 exp : (ozone)**
- Source **artificielle exp : (formaldéhyde)**
  - Nature **chimique exp : (acétone)**
  - Nature **biologique exp : (aflatoxine mycotoxine)**

**« 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 :**

C'est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme.

#### **2. Un xénobiotique :**

Il désigne une «substance étrangère», c'est-à-dire extérieure à l'organisme. Ils comprennent:

- les médicaments,
- les produits chimiques industriels,
- les poisons naturels
- les polluants environnementaux

### **3. La relation dose-effet :**

C'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.

### **4. La relation dose-réponse :**

Elle désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique.

### **5. Le temps de latence:**

C'est le temps qui s'écoule entre une première exposition et l'apparition d'un effet ou d'une réponse décelables.

### **6. La dose-seuil :**

C'est le niveau de dose en dessous duquel aucun effet observable ne survient.

### **7. La DL50 (dose létale 50) :**

C'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):**

Elle représente la dose responsable d'un effet spécifique autre que la létalité chez 50% des animaux.

### **9. Les effets systémiques :**

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

### **10. L'organe cible :**

Il désigne l'organe principal ou l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition

### **11. Les effets :**

Représentent les conséquences engendrées par un produit qui a pénétré dans l'organisme humain

### **12. Les effets aigus :**

Sont des effets survenant rapidement (en général en moins de 24H) après une exposition limitée.

### **13. Les effets chroniques:**

Surviennent après une exposition prolongée (mois, années, décennies) ou persistent lorsque l'exposition a cessé.

### **14. La tolérance:** appelée aussi (accoutumance)

C'est le phénomène qui se produit lorsque des expositions répétées entraînent une réponse inférieure à celle que l'on observe sans prétraitements

## **III. Les formes d'intoxication**

On distingue:

### **03 formes d'intoxication:**

- Intoxication aiguë
- Intoxication subaiguë
- Intoxication chronique

### **A/Intoxication aiguë**

Elle est caractérisée par:

- Une exposition de courte durée
- Une 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:

- Des expositions fréquentes et répétées
- Survenant sur une période de plusieurs jours ou semaines qui sont nécessaires avant que les symptômes n'apparaissent.

### **C/ Intoxication chronique**

Elle est caractérisée par:

- Des 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.

## **IV. Types d'action**

Les toxiques peuvent avoir une action :

### **A/Action locale**

Le toxique agit uniquement à l'endroit de contact:

- Peau
- Yeux
- Tractus digestif
- Voies respiratoires

### **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:

1. Le degré de perfusion de l'organe
2. La composition chimique de l'organe (ex: teneur en lipides)
3. Sa situation particulière sur la voie du transport du toxique (poumons lésés si toxique inhalé; foie si toxique ingéré)
4. Les caractéristiques biochimiques de l'organe atteint : exemple:
  - 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)

## **V. Facteurs influençant la réponse de l'organisme à un corps toxique**

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

- 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.
- 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
  - facteurs toxicocinétiques.

## **A/ Facteurs toxicodynamiques**

### **Définition:**

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...)

### **Facteurs toxicodynamiques :**

- Affinité des récepteurs identiques (enzymes, macromolécules..) pour une même molécule exogène ne présente guère de variabilité importante d'individu à un autre.
- Une compétition entre une substance étrangère pour le même site d'action

## **B/ Facteurs toxicocinétiques**

Ils peuvent être 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. Etape 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.

### **La voie respiratoire**

Principale 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 doit pas être négligée 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.  
(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
- les piqûres d'aiguilles en milieu hospitalier

### **b) Le transport et la distribution**

- 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.

### **c) L'excrétion**

Elle peut se faire par différentes voies:

- Les voies urinaires +++
- Les sels 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)**

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 transformer ou non le produit.

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,

## **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.

## **3. 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

## **VI. Mécanisme 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 exposé
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 de 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.

## **VII. 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:**

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

### **2. Biologiques**

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

## **VIII BIBLIOGRAPHIE**

1 Lauwerys R Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Edition Masson – Paris- 2007.

2. Encyclopédie du BIT

3. Lauwerys R.; Bernard A. Encyclopédie médico-chirurgicale. Intoxications, Pathologie du travail, 1989, 6p. Illus. 12 réf.