

Notions de toxicologie.

Un toxique ou poison est une substance naturelle ou artificielle capable de perturber le fonctionnement normal d'un individu qui l'aura absorbé.

Si, depuis très longtemps, les hommes ont appris à connaître les dangers de certaines toxines bactériennes ou végétales, des venins des animaux ou des poisons de certains métaux ou de leurs sels, aujourd'hui ils sont principalement confrontés à une multitude de substances chimiques largement utilisées dans la vie de tous les jours, dans les entreprises, voire dans l'alimentation et qui ne sont probablement pas sans risques pour la santé. En réalité, pour la très grande majorité des substances produites (plus de 3000 nouvelles par an), nous ignorons totalement leurs dangers à moyen ou long terme. Certaines de ces substances se sont révélées CMR après plusieurs dizaines d'années d'utilisation parfois massive. En outre, nous ignorons encore plus les dangers présentés par des mélanges de substances.

#### 1) Les voies d'exposition :

Les toxines peuvent agir au point de contact (effet local ou locorégional) ou après pénétration dans l'organisme (effet systémique). Les modes de pénétration des toxines dans l'organisme sont les voies respiratoires (inhalation), les voies percutanées (absorption par la peau ou les muqueuses) et les voies digestives (ingestion). D'autres voies existent, mais elles sont plus rarement mises en jeu dans des phénomènes d'intoxication : la voie oculaire (erreur de médication avec des collyres, par exemple) et la voie parentérale (injection par piqûre ou morsure).

Dans les milieux professionnels, il est assez fréquent que plusieurs voies de pénétration aient été privilégiées lors d'une intoxication. Naturellement, plus les voies de pénétration d'un toxique sont nombreuses, plus l'intoxication risque d'être grave. La gravité d'une intoxication va être conditionnée par la rapidité avec laquelle un toxique atteint le système sanguin et le système nerveux, par la dose absorbée et par la durée d'exposition. La gravité d'une intoxication dépend également de la toxicité propre de la substance absorbée.

a) La voie respiratoire est la principale voie d'absorption des toxiques qu'il s'agisse de particules solides ou liquides (aérosols et bio-aérosols, poussières), de gaz et de vapeurs en suspension dans l'air puisqu'ils seront inhalés en même

temps que l'air ambiant qui les contient. Si dans les conditions de repos, un être humain ventile 4-6 litres d'air par minute, un travailleur en plein effort physique peut ventiler plus de 20 litres par minute. Dans ces conditions, les quantités de poussières ou de particules, de gaz ou de vapeurs toxiques inhalées peuvent être considérables.

Classiquement, on distingue trois niveaux pour les voies respiratoires : la région extra thoracique (cavités nasales, pharynx et larynx), la région thoracique (trachée, bronches et bronchioles) et la région alvéolaire (bronchioles terminales, sacs alvéolaires et alvéoles).

Les plus grosses particules sont majoritairement arrêtées dans les voies respiratoires supérieures. Les particules moyennes sont arrêtées au niveau des bronches et des bronchioles initiales. Les grosses particules et les moyennes sont évacuées par les mucosités et les mouvements ciliaires des muqueuses respiratoires. Seules les particules très fines, les gaz et les vapeurs pénètrent jusqu'aux alvéoles où elles seront au contact directement avec les capillaires sanguins ou les vaisseaux lymphatiques qui les irriguent abondamment. Paradoxalement, certains travaux affirment que les nanoparticules seraient majoritairement bloquées plus avant dans les bronches et n'atteindraient pratiquement pas les alvéoles.

Les très petites particules hydrosolubles, les gaz et les vapeurs diffusent directement dans les capillaires au travers des parois cellulaires. Les particules liposolubles sont dissoutes et pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques.

L'absorption des contaminants au niveau des voies respiratoires est conditionnée par différents facteurs, certains propres à la personne exposée (mode de respiration, volume et rythme respiratoire, condition physique, état de santé général et cardio-pulmonaire, qualité des émonctoires rénaux et cutanés, etc.) ; d'autres propres au produit inhalé (toxicité, biodégradation, bioaccumulation, solubilité, taille des particules, aérodynamisme des particules, etc.) d'autres, enfin, propres aux conditions d'exposition (durée d'exposition, concentration des produits dans l'air ambiant, sédimentabilité des particules, propriétés surfaciques des particules, conditions de travail, caractéristiques des locaux, caractéristiques de la ventilation, port d'EPI, etc.).

b) La deuxième voie importante d'absorption des toxiques est la voie percutanée. La raison principale tient au fait que la manipulation d'un certain nombre de produits, sans dangers apparents et / ou immédiats, se fait sans précaution et sans prendre de gants ! Il est vrai que changer une pièce sur un moteur n'est guère aisé avec des gants censés protéger contre les souillures de

cambouis. Il est vrai aussi que les taches de cambouis sur la peau s'en vont assez bien au lavage, mais il est vrai aussi qu'un certain nombre de cancers de la peau chez les garagistes sont probablement causés par ces souillures chroniques. La seconde raison est que, malgré le port d'EPI (gants, lunettes, masques, vêtements de protection) les travailleurs ne sont jamais totalement à l'abri d'une souillure plus ou moins importante sur la peau découverte ou non.

Il faut aussi se rappeler que la peau n'est pas étanche vis-à-vis d'un nombre important de produits chimiques qui peuvent traverser directement l'épiderme, pénétrer profondément par le biais des pores ou des follicules pileux.

Comme pour l'absorption par les voies respiratoires, l'absorption percutanée dépend d'un certain nombre de facteurs propres à la personne (âge et qualité de la peau, épaisseur, hydratation, localisation des souillures, vascularisation locale, etc.) ; d'un certain nombre de facteurs propres au produit contaminant (toxicité associée ou non à des actions caustiques, des brûlures, des dessèchements, volatilité, solubilité, etc.) ; enfin, de facteurs propres aux conditions de travail et d'exposition (durée d'exposition, exposition chronique ou accidentelle, ambiances physiques dans les locaux de travail : hygrométrie, température, etc.).

c) La troisième voie est la voie digestive. Cette voie est moins fréquente puisque l'ingestion d'un produit toxique est rarement volontaire (suicide sur le lieu de travail), mais le plus souvent accidentelle. Généralement, on prévient efficacement ce genre d'accidents sur les lieux de travail en veillant à un bon étiquetage - rangement des produits dangereux et en veillant à une hygiène des mains (et des vêtements) rigoureuse dès lors que l'on est amené à utiliser ces produits. Cette hygiène doit être observée strictement avant d'aller manger, boire ou fumer.

## 2) Le devenir des toxiques dans l'organisme :

Les toxiques, à l'instar de n'importe quelle molécule, une fois absorbé dans l'organisme va être transporté, distribué sur divers organes dont des organes cibles ou sensibles, biodégradés ou seulement bio transformés selon les métabolismes de détoxification mis en jeu (présence ou absence d'enzymes spécifiques ou de microorganismes associés, etc.), excrétés (urine, fèces, lait, sueur, perspiration, etc.) ou bio accumulés (organes, graisses, parois cellulaires, liquides physiologiques) d'où ils pourront être relargués dans certaines conditions (hépatites, allaitement, grossesse, dénutrition, maladies métaboliques diverses, stress, etc.).

### 3) L'évaluation des effets toxiques :

La durée de l'exposition détermine quatre types d'intoxications : l'intoxication suraiguë pour une exposition très courte (quelques secondes à quelques minutes). Bien qu'il y ait abus de langage, on parle parfois d'intoxication suraiguë uniquement dans le cas des durées d'exposition courtes et mortelles. Une intoxication suraiguë peut parfaitement être sans gravité. L'intoxication aiguë correspond à une durée d'exposition inférieure à 24 heures. Les intoxications aiguës et suraiguës surviennent le plus souvent à la suite d'un accident industriel (fuite de produit, incendie, explosion, déversement, etc.). Mais divers accidents domestiques ou naturels sont susceptibles de provoquer des intoxications aiguës. Lorsque la durée d'exposition dure quelques jours à quelques mois, on parle d'intoxication subchronique. On parle d'intoxication chronique lorsque la durée d'exposition va de l'année à toute la vie professionnelle. Les intoxications aiguës ont très souvent des effets mal identifiés. Lorsque certaines maladies surviennent au bout d'un grand nombre d'années, il n'est jamais très simple de retrouver les causes de ces affections. C'est d'ailleurs pour ces raisons que certains industriels ou leurs lobbies ont largement influencé des dispositifs réglementaires pour en atténuer les conséquences (REACH). C'est aussi pour cette raison qu'ils œuvrent pour que la traçabilité des travailleurs sur des postes à risques soit la plus difficile possible (travail temporaire, intérim, nomadisme, sans papiers, etc.). Cette remarque ne vaut pas que pour les intoxications, mais aussi pour le nucléaire ou certains métiers où les accidents sont légions (bâtiment, travaux publics, nettoyage, etc.).

Si la durée de l'exposition est un paramètre fondamental pour l'évaluation des effets toxiques, il en est un autre au moins aussi important et qui caractérise la quantité de substance toxique auquel l'organisme aura été exposé pendant la durée d'exposition, c'est la dose toxique. Généralement, plus la dose à laquelle on a été exposé est importante, plus les effets toxiques seront importants. Ce phénomène est connu sous le concept de relation dose - effet. Le plus souvent, on mettra en évidence une certaine proportionnalité entre la dose reçue et l'effet produit. Il faut cependant préciser qu'au-dessous de certains seuils, c'est-à-dire au-dessous d'une certaine concentration du produit toxique dans l'environnement de travail, il peut arriver qu'aucun signe notable ne se manifeste chez les travailleurs exposés. Un autre paramètre important à prendre en compte porte sur le fait que dans une population exposée à un toxique, tous les individus, en raison de caractéristiques personnelles principalement, ne soient pas identiquement affectés. On parle de relation dose - réponse.

Afin de mesurer la toxicité d'un contaminant, les toxicologues ont proposés toute une série de quantificateurs surtout utilisables pour prévenir les intoxications aiguës et fixer des normes de précaution en milieu professionnel. Ces quantificateurs sont essentiellement la DL 50 ou dose létale 50 qui désigne la quantité de produit devant être ingérée pour provoquer la mort de la moitié des individus exposés ; la CL 50 ou concentration létale 50 qui désigne la quantité de produit devant être inhalé pour provoquer la mort de la moitié des individus exposés ; et la DE 50 ou dose effective 50 qui correspond à la dose de produit administré (autrement qu'inhalé donc) et qui produit chez la moitié des individus exposés les effets attendus.

Si l'approche des toxicités aiguë et suraiguë est sensiblement maîtrisée, celle des toxicités chronique ou subchronique ne l'est guère, sinon au terme d'études compliquées, longues et difficiles, par des équipes pluridisciplinaires de chercheurs. C'est aussi une raison pourquoi les connaissances en termes de toxicités chroniques restent assez superficielles. C'est aussi une raison pourquoi, assez peu de substances sont bien connues pour leurs effets toxiques à long terme et qu'il faille trente années ou plus avant que l'on découvre et admette les dangers de certaines substances largement utilisées cependant. Aujourd'hui, par exemple, c'est le bisphénol A qui est sur la sellette et pourtant, il se trouve encore des sénatrices françaises plus attentives aux coups de trompettes des lobbies qu'aux avertissements des toxicologues. Pas responsables et pas coupables, entendra-t-on !

#### 4) Les différents effets toxiques :

On classe généralement les effets toxiques en effets locaux, effets systémiques et effets spécifiques.

Les effets locaux peuvent être irritants (inflammation locale réversible), corrosifs (destruction plus ou moins importante des tissus au contact du toxique) ou sensibilisants (allergies et réactions immunitaires immédiates ou différées, anaphylaxie).

Les effets systémiques désignent les effets généraux dans l'organisme en totalité ou sur des organes cibles (foie, reins, système nerveux, système digestif, os, système sanguin, etc.)

Les effets spécifiques sont ceux que l'on regroupe sous le vocable CMR : cancérigène, mutagène, reprotoxique.

## 5) La surveillance des travailleurs exposés :

Lorsque des travailleurs sont exposés à des toxiques et même si on leur impose le port de protections individuelles, le risque n'est jamais nul qu'ils ne soient pas contaminés à un moment ou à un autre pour de multiples raisons (défaillance des matériels de protection, défaillance comportementale du travailleur, manque de vigilance, événements divers non souhaités, etc.). Il convient donc de procéder à une surveillance médicale régulière pour rechercher les toxiques, leurs métabolites (bio-marqueurs spécifiques) ou leurs excréta dans les compartiments spécifiques de leurs organismes. Le plus souvent, cette recherche se fait dans le sang et les urines, parfois dans l'air expiré.