

INSTITUT  
d'HYGIENE INDUSTRIELLE et ENVIRONNEMENTALE  
(IHIE)

CENTRE DE MARSEILLE

Formation 2004

**TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE  
ET ENVIRONNEMENTALE**

**MONOGRAPHIE "Les Risques chimiques"**

Dominique CECCHINI  
mail : domcecch-prevention@yahoo.fr

## SOMMAIRE

<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>I. Principes généraux de prévention .....</b>	<b>4</b>
<b>I.1. Généralités .....</b>	<b>4</b>
<b>I.2. Substances chimiques.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Propriétés physico-chimiques et réactivité : dangers et risques.....</b>	<b>5</b>
<b>II.1. Caractéristiques physiques .....</b>	<b>5</b>
<b>II.2. Réactivité .....</b>	<b>6</b>
<b>II.3. Risques associés.....</b>	<b>7</b>
<b>II.4. En résumé :.....</b>	<b>9</b>
<b>II.4. En résumé :.....</b>	<b>9</b>
<b>III. Toxicité.....</b>	<b>10</b>
<b>III.1. Notions complémentaires.....</b>	<b>10</b>
<b>III.2. Voies de pénétration.....</b>	<b>11</b>
<i>i. La voie orale .....</i>	<i>11</i>
<i>ii. La voie respiratoire.....</i>	<i>11</i>
<i>iii. La voie cutanée .....</i>	<i>12</i>
<i>iv. Autres voies.....</i>	<i>12</i>
<i>v. En résumé.....</i>	<i>13</i>
<b>III.3. Formes et effets de toxicité .....</b>	<b>13</b>
<i>i. Toxicité directe.....</i>	<i>13</i>
<i>ii. Toxicité indirecte .....</i>	<i>13</i>
<i>iii. Toxicité aiguë.....</i>	<i>13</i>
<i>iv. Toxicité subaiguë .....</i>	<i>14</i>
<i>v. Toxicité à long terme .....</i>	<i>14</i>
<i>vi. Traduction par le législateur .....</i>	<i>14</i>
<i>vii. En résumé.....</i>	<i>15</i>
<b>III.4. Intoxication .....</b>	<b>16</b>
<i>i. Toxicité et cibles biologiques.....</i>	<i>16</i>
<i>ii. Réactions d'oxydation .....</i>	<i>17</i>
<b>III.5. Elimination et détoxification.....</b>	<b>19</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>20</b>
<b>Bibliographie sommaire .....</b>	<b>21</b>

## INTRODUCTION

Les philosophes grecs (Démocrite), vers le 4<sup>e</sup> siècle avant J.C., eurent l'intuition de la divisibilité de la matière jusqu'à un niveau de particules insécables : les atomes. Cette hypothèse releva de la philosophie jusqu'au 19<sup>e</sup> siècle, mais contenait déjà, à l'état embryonnaire<sup>1</sup>, l'idée que les éléments chimiques et les substances associées sont constitutifs de toutes choses, vivantes et inertes, et sont présents à l'état naturel ou issus de la production humaine.

Un peu plus de 25 millions de substances organiques et inorganiques sont répertoriées par le Chemical Abstract Service en 2005 et cet inventaire ne cesse de croître au rythme des découvertes scientifiques et industrielles. Au niveau européen, 100 000 substances<sup>2</sup> environ ont été enregistrées (cela concerne les substances commercialisées en quantités supérieures à 1t par an et par fabricant ou importateur), ce qui est bien en deçà du nombre de substances existantes ou en circulation. L'Union Européenne consciente des limites du système actuel met en place, non sans difficultés, le programme REACH d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques.

Les produits chimiques posent de réelles questions en terme de risques technologiques (Seveso 1976, Bhopal 1984, Toulouse 2001...), de santé publique (pollutions aux dioxines liées aux incinérateurs, à l'ozone des grandes agglomérations, émanations de benzène à partir de certains carburants, traitement des bois d'agencement paysager par l'arséniate de cuivre et le chromate de cuivre (AsCrCu), usage domestique de diverses substances toxiques...) ou de risques professionnels. En France, par exemple, 4 millions de salariés sont exposés à des substances chimiques, dont 1 million à des produits chimiques cancérogènes<sup>3</sup>.

**Si les substances chimiques sont sources de progrès économique et social, elles sont aussi sources de nuisances et le rapport bénéfices risques doit toujours être pris en compte.**

L'évaluation des risques associés aux substances chimiques est donc indispensable afin de prévenir les dommages pour la santé humaine et l'environnement. Pour cela, il faut considérer les caractéristiques propres du produit c'est-à-dire ses propriétés physico-chimiques, sa réactivité et sa toxicité en replaçant les éléments d'informations disponibles dans le contexte dynamique auquel ils appartiennent.

Notre réflexion sera volontairement orientée pour l'essentiel vers l'homme au travail, sans négliger l'influence de l'environnement qui lui est toujours associé<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> L'idée était, à l'Antiquité, tout au plus à l'état de germe car avait alors cours la théorie, concurrente et dominante, introduite par Empédocle d'Agrigente, puis vulgarisée par Platon et adaptée par Aristote, selon laquelle l'eau, la terre, le feu et l'air étaient les quatre éléments à la base de toute matière. Un chemin immense restait à parcourir pour adopter la vision actuelle.

<sup>2</sup> *Livre Blanc - Stratégie pour la future politique dans le domaine des substances chimiques* – Commission des Communautés Européennes - 27 février 2001.

<sup>3</sup> *Rapport préliminaire de la commission d'orientation du Plan national santé environnement* – Agence française de sécurité sanitaire environnementale - 13 janvier 2004.

<sup>4</sup> Il est indispensable de considérer systématiquement l'environnement ou le milieu pour apprécier tous les dangers auxquels est exposé l'individu, que ce soit dans une perspective d'évaluation des risques professionnels, de santé publique ou d'étude environnementale. Cette évidence est trop souvent oubliée et on ne peut s'affranchir de cette approche systémique en séparant l'homme de son milieu. Pourtant, 400 ans avant J.C., Hyppocrate rappelait déjà cette importance dans son " Traité des Airs, des Eaux et des Lieux" : "*Celui qui veut s'appliquer convenablement à la médecine doit faire ce qui suit : considérer, premièrement, par rapport aux saisons de l'année les effets que chacune d'elles peut produire (...); en second lieu, les vents chauds et les vents froids, surtout ceux qui sont communs à tous les pays ; ensuite ceux qui sont propres à chaque contrée. Il doit également considérer les qualités des eaux, car, autant elles diffèrent par leur saveur et par leur poids, autant elles diffèrent par leurs propriétés. (...) Ainsi, lorsqu'un médecin arrive dans une ville dont il n'a pas encore l'expérience (...) considérera très bien toutes ces choses, s'enquerra de la nature des eaux (...), examinera si le sol est nu et sec, ou boisé et humide ; s'il est enfoncé et brûlé par des chaleurs étouffantes, ou s'il est élevé et froid. Enfin il connaîtra le genre de vie auquel les habitants se plaisent davantage, et saura s'ils sont amis du vin, grands mangeurs et paresseux, ou s'ils sont amis de la fatigue et des exercices gymnastiques (...). C'est de semblables observations qu'il faut partir pour juger chaque chose.*

*En effet, un médecin qui sera bien éclairé sur ces circonstances (...) ne méconnaîtra ni les maladies particulières à la localité ni la nature de celles qui sont communes à tous, ne sera point embarrassé dans leur traitement, et ne tombera point dans les fautes qu'on doit vraisemblablement commettre si l'on n'a pas d'avance approfondi tous ces points. (...) Après de telles investigations et avec la prévision des temps, il sera bien préparé pour chaque cas particulier, connaîtra les moyens les plus propres à rétablir la santé, et n'obtiendra pas un médiocre succès dans l'exercice de son art."*

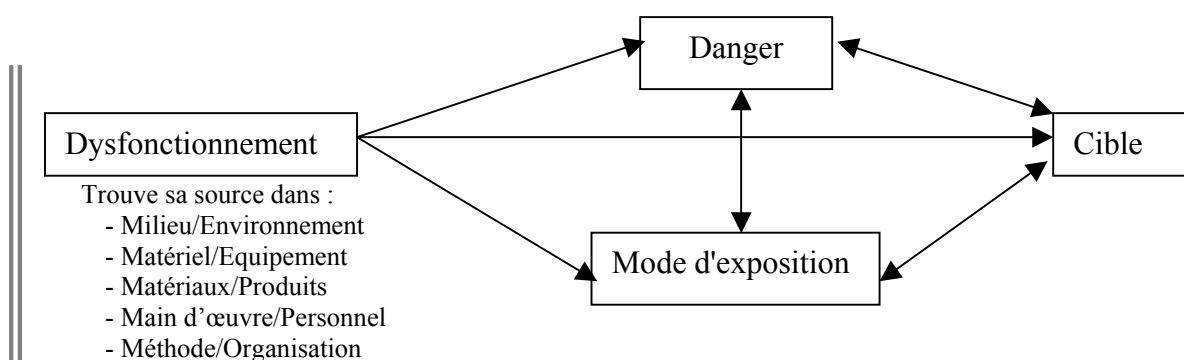
# I. Principes généraux de prévention

## I.1. Généralités

Nous avons retenu les acceptions suivantes pour les notions de base :

- **Danger** : propriété ou capacité intrinsèque d'un équipement, d'une substance, d'une méthode de travail, de causer un dommage pour la santé des travailleurs<sup>5</sup>.
- **Risque**: probabilité d'apparition d'un dommage, d'une maladie, ou de la mort dans des circonstances spécifiques<sup>6</sup> (on rencontre aussi souvent "l'équation": risque = probabilité de survenue du dommage x gravité des conséquences).
- **Analyse des risques** : résultat de l'étude des conditions d'exposition des travailleurs à ces dangers<sup>7</sup>.
- **Evaluation des risques** : fait d'appréhender les risques créés pour la santé et la sécurité des travailleurs, dans tous les aspects liés au travail. Cela constitue un véritable travail d'analyse des modalités d'exposition des salariés à des dangers ou à des facteurs des risques<sup>8</sup>.

Nous obtenons donc le schéma de configuration minimale du risque suivant :



La suppression ou la modification de l'une des composantes du risque entraînera la disparition ou l'atténuation du risque.

Les **principes généraux de prévention** en milieu de travail sont rappelés par l'article L230-2 du code du travail :

- Éviter les risques.
- Évaluer les risques qui ne peuvent pas être évités.
- Combattre les risques à la source.
- Adapter le travail à l'Homme, en particulier en ce qui concerne la conception des postes de travail ainsi que le choix des équipements de travail et des méthodes de travail et de production, en vue notamment de limiter le travail monotone et le travail cadencé et de réduire les effets de ceux-ci sur la santé.

<sup>5</sup> Définition proposée par la *circulaire DRT n°6 du 18 Avril 2002* d'application du décret 2001-1016 du 5 novembre 2001 portant création d'un document relatif à l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs, prévue par l'article L.230-2 du code du travail et modifiant le code du travail.

<sup>6</sup> Définition de l'INERIS citée dans "*Recueil de définitions, terminologie en sciences du risques*" (d'après le document du travail du colloque International : Dire le Risque: le risque en examen, Mèze, du 18 au 20 mai 2001) – Groupe Ecoles des Mines – novembre 2002

<sup>7</sup> *Circulaire DRT n°6 du 18 Avril 2002*.

<sup>8</sup> *Circulaire DRT n°6 du 18 Avril 2002*.

- Tenir compte de l'état d'évolution de la technique.
- Remplacer ce qui est dangereux par ce qui n'est pas dangereux ou par ce qui est moins dangereux.
- Planifier la prévention en y intégrant, dans un ensemble cohérent, la technique, l'organisation du travail, les conditions de travail, les relations sociales et l'influence des facteurs ambiants.
- Prendre des mesures de protection collective en leur donnant la priorité sur les mesures de protection individuelle.
- Donner les instructions appropriées aux travailleurs.

## I.2. Substances chimiques

L'article R231-51 de la partie "Règles générales de prévention du risque chimique" du code du travail propose les sens suivants et ce sont ceux que nous retiendrons :

- **Substances (chimiques) :** éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par tout procédé de production contenant éventuellement tout additif nécessaire pour préserver la stabilité du produit et toute impureté résultant du procédé, à l'exclusion de tout solvant pouvant être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition.
- **Préparations :** mélanges ou solutions composés de deux substances ou plus.

Si dans l'article L230-2 la notion d'exposition apparaît en filigrane, elle est évoquée avec plus de force dans article R231-54-1 :

"Pour toute activité susceptible de présenter un **risque d'exposition** à des substances ou à des préparations chimiques dangereuses au sens de l'article R. 231-51, le chef d'établissement doit procéder, conformément aux dispositions du III de l'article L. 230-2 du présent code, à l'évaluation des risques encourus pour la santé et la sécurité des travailleurs. Cette évaluation est renouvelée périodiquement et à l'occasion de toute modification des conditions pouvant affecter la santé et la sécurité ; elle doit porter sur les **niveaux d'exposition collectifs et individuels** et indiquer les méthodes envisagées pour les réduire"

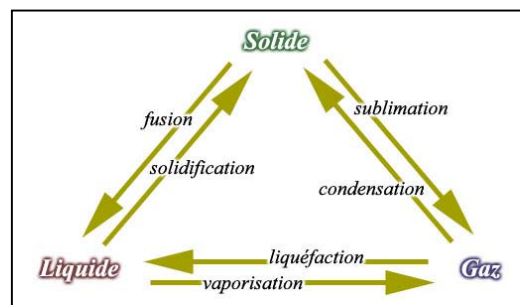
L'étude des propriétés physico-chimiques, de la réactivité et de la toxicité des substances chimiques qui déterminent les capacités d'un produit chimique à réagir aux variations de paramètres physiques; avec d'autres produits ou des organismes vivants, permettra donc de déterminer les dangers associés et l'étude globale de la situation de travail, l'exposition des individus et les risques encourus.

## II. Propriétés physico-chimiques et réactivité : dangers et risques

### II.1. Caractéristiques physiques

**Etat de la matière :** le degré d'ordre de la matière déterminera l'état de la matière et donc la forme physique sous laquelle le produit se présente.

**Les Aérosols :** solides ou liquides très divisés en suspension dans l'air (brouillards, fumées, poussières). Cet état particulier de la matière est



très important dans l'appréciation du risque toxique (pénétration rapide dans l'organisme par la voie respiratoire, la dimension des particules aura son importance).

**Masse molaire :** permet notamment de faire les conversions de ppm (parties par million) en  $\text{g/m}^3$ .

**Densité :** d'un solide ( (masse d'un solide de volume V)/(masse d'eau de volume V) ) ou d'un liquide ( (masse d'un liquide de volume V)/(masse d'eau de volume V à 4°C) ). Cela déterminera la flottaison ou non d'une substance dans l'eau. Donnée utile pour prévoir le comportement d'un produit en cas de déversement accidentel.

**Tension de vapeur saturante ou pression de vapeur saturante ou pression partielle :** elle caractérisera l'aptitude d'un liquide à libérer des vapeurs et augmente avec la température. Plus un produit aura une tension de vapeur saturante élevée plus il aura tendance à s'évaporer. Notion importante en toxicité-sécurité pour estimer la concentration de produit dans un volume donné.

**Volatilité :** cette notion complète la précédente, elle représente la vitesse d'évaporation d'un produit par rapport à celle de l'éther-oxyde diéthylique (éther), choisi comme référence (volatilité = vitesse(évap produit)/vitesse(évap. Ether)). Notion très importante dans le cas d'un déversement accidentel par exemple.

**Densité de vapeur d'un gaz ou densité relative :** rapport entre sa masse (à P,V,T) et celle de la masse d'air dans les mêmes conditions (P, V, T). Elle décrit la tendance à l'accumulation des vapeurs qui se répartissent en fonction de leur densité (supérieure à 1, celle de l'air, elles auront tendance à descendre près du sol). L'environnement de travail aura son importance (les systèmes de ventilation, par exemple, peuvent diluer les vapeurs et compromettre le caractère prédictif de cette donnée).

**Point d'éclair :** température minimale à laquelle suffisamment de vapeurs sont émises pour former avec l'air un mélange inflammable. Plus le point d'éclair est bas plus le risque est grand. Notion importante pour la maîtrise du risque d'incendie ou d'explosion (exemple : travaux de soudage dans un environnement où des vapeurs peuvent être présentes). Un point d'éclair inférieur à la température ambiante augmentera la dangerosité du produit.

**Température d'auto-inflammation :** température la plus basse à laquelle s'enflamme spontanément les vapeurs mélangées avec de l'air en l'absence de toute flamme ou étincelle.

**Limite d'inflammabilité et d'explosivité :** concentration de combustible (exprimé en % de l'air) en dessous (limite inférieure) ou en dessus (limite supérieure) de laquelle la combustion ne peut ni s'entretenir, ni se propager et l'explosion ne se produire.

**Instabilité :** liée à la stabilité de la substance (un apport extérieur d'énergie pourra conduire à l'explosion, cas des explosophores, par exemple, le groupe peracide de l'acide péracétique), à leur réactivité (instabilité en présence d'eau ou de dioxygène par exemple) et à leur domaine d'explosivité.

**Produit comburant et réductible :** substances et préparations qui, au contact d'autres substances, notamment inflammables, présentent une réaction fortement exothermique (exemple :  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ ,...).

**pH :** indique le caractère neutre, acide ou basique.

## II.2. Réactivité

**Polymérisation :** union de petites molécules identiques (monomères) pour former un polymère. Cette réaction exothermique peut s'emballer, de plus certains monomères

peuvent spontanément se polymériser, parfois avec explosion (exemple : le chlorure de vinyle).






**Décomposition :** certains produits peuvent se décomposer sous l'effet de la chaleur (exemple : ammoniac,  $\text{NH}_3$ , se décomposant à partir de 450-500°C en diazote,  $\text{N}_2$ , et dihydrogène,  $\text{H}_2$ ), de l'exposition à la lumière, d'un choc mécanique (exemple : risque d'explosion avec les peroxydes).

**Substances corrosives :** agressives pour les tissus car déshydratantes et oxydantes, comme les acides forts concentrés (acide nitrique, sulfurique). Les bases fortes concentrées (soude, potasse, ammoniaque...) sont aussi très corrosives, le plus souvent par hydrolyse des macromolécules biologiques.

**Incompatibilité :** les réactifs mis en présence donnent des réactions violentes et incontrôlables (exemple : acide fort et base forte, eau de javel et acide : dégagement de dichlore, gaz toxique et corrosif :  $2\text{NaOCl} + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{Cl}_2 + 2\text{NaOH}$  )

### II.3. Risques associés

L'article R231-51 du code du travail considère les propriétés physiques et la réactivité des substances pour en définir la dangerosité et les risques associés en 15 catégories:

- **Explosibles :** substances et préparations solides, liquides, pâteuses ou gélatineuses qui, même sans intervention d'oxygène atmosphérique, peuvent présenter une réaction exothermique avec développement rapide de gaz et qui, dans des conditions d'essais déterminées, détonent, déflagrent rapidement ou, sous l'effet de la chaleur, explosent en cas de confinement partiel. 
- **Comburantes :** substances et préparations qui, au contact d'autres substances, notamment inflammables, présentent une réaction fortement exothermique. 
- **Extrêmement inflammables :** substances et préparations liquides dont le point d'éclair est extrêmement bas et le point d'ébullition bas, ainsi que substances et préparations gazeuses qui, à température et pression ambiantes, sont inflammables à l'air. 
- **Facilement inflammables :** substances et préparations :
  - qui peuvent s'échauffer au point de s'enflammer à l'air à température ambiante sans apport d'énergie ;
  - à l'état solide, qui peuvent s'enflammer facilement par une brève action d'une source d'inflammation et continuer à brûler ou à se consumer après l'éloignement de cette source ;
  - à l'état liquide, dont le point d'éclair est très bas ;ou qui, au contact de l'eau ou de l'air humide, produisent des gaz extrêmement inflammables en quantités dangereuses.
- **Inflammables :** substances et préparations liquides, dont le point d'éclair est bas.
- **Très toxiques :** substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en très petites quantités, entraînent la mort ou des risques aigus ou chroniques. 

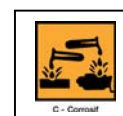
- **Toxiques** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en petites quantités, entraînent la mort ou des risques aigus ou chroniques.



- **Nocives<sup>9</sup>** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner la mort ou des risques aigus ou chroniques.



- **Corrosives** : substances et préparations qui, en contact avec des tissus vivants, peuvent exercer une action destructrice sur ces derniers.



- **Irritantes** : substances et préparations non corrosives qui, par contact immédiat, prolongé ou répété avec la peau ou les muqueuses, peuvent provoquer une réaction inflammatoire.



- **Sensibilisantes** : substances et préparations qui, par inhalation ou pénétration cutanée, peuvent donner lieu à une réaction d'hypersensibilité telle qu'une exposition ultérieure à la substance ou à la préparation produit des effets indésirables caractéristiques.

- **Cancérogènes** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire le cancer ou en augmenter la fréquence.

- **Mutagènes** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.

- **Toxiques pour la reproduction** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets indésirables non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.

- **Dangereuses pour l'environnement** : substances et préparations qui, si elles entraînent dans l'environnement, présenteraient ou pourraient présenter un risque immédiat ou différé pour une ou plusieurs de ses composantes.



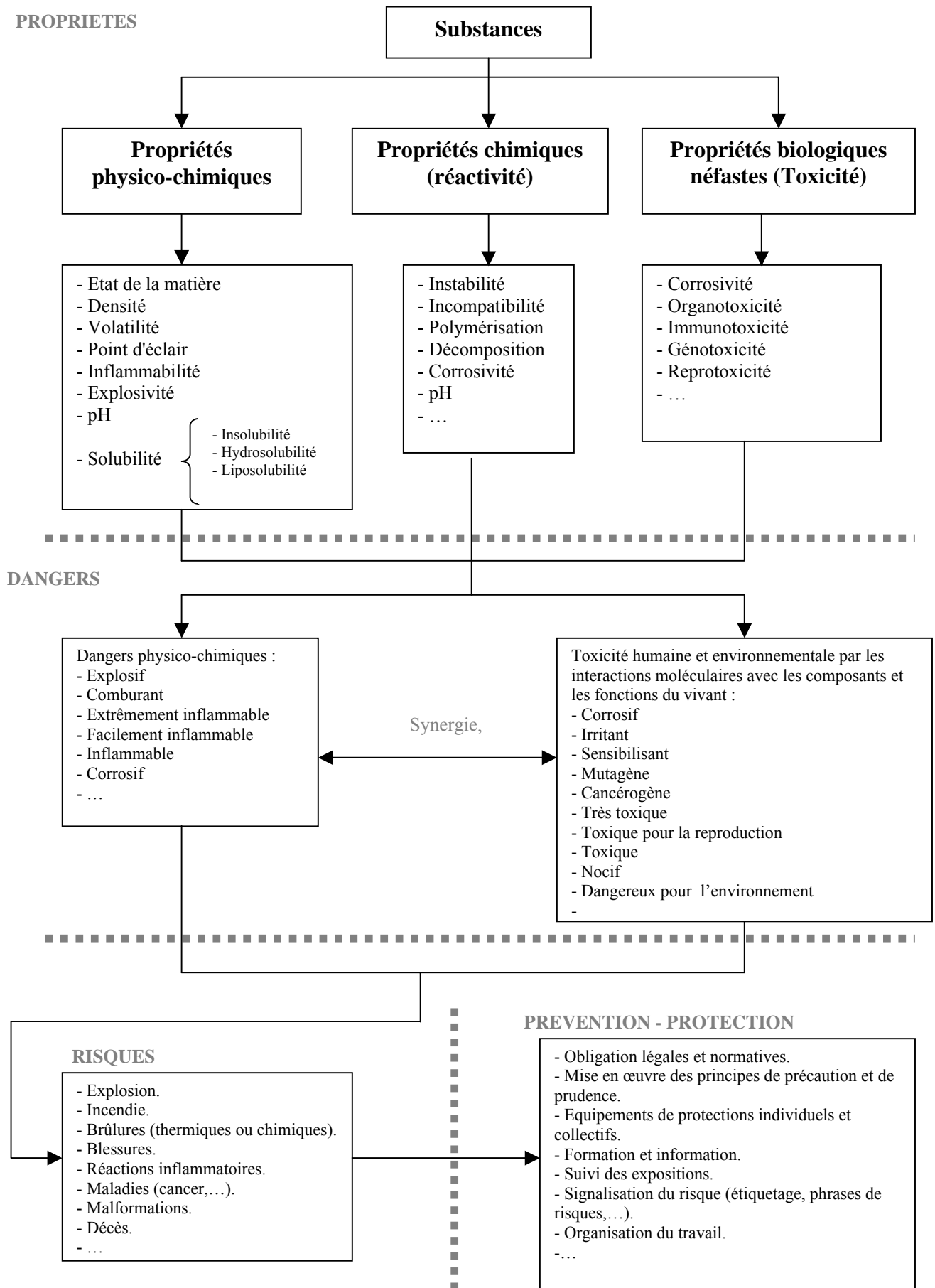
Nous avons donc vu que les risques peuvent provenir : des propriétés physico-chimiques, de la réactivité, et de manière souvent transversale de la toxicité :

(V. schéma page suivante)

<sup>9</sup> La notion de nocivité est difficilement quantifiable et correspond simplement à notre sens à une approche réglementaire.



**II.4. En résumé :**



### III. Toxicité

Un produit est toxique lorsqu'il provoque des atteintes néfastes sur une ou plusieurs fonctions physiologiques du vivant.

Pour analyser la toxicité d'une substance il faudra considérer entre autres ses propriétés physico-chimiques, les voies de pénétration dans l'organisme, les quantités ayant pénétré dans l'organisme (dose), les cibles (fonctionnelles, organiques, moléculaires), les aptitudes de détoxification ou de bioactivation de l'organisme vivant.

#### III.1. Notions complémentaires

Les notions précédemment vues peuvent être complétées pour aborder le risque toxique.

- **Composés endogènes** : produits chimiques constitutifs de l'organisme vivant (par exemple : H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, NaCl, glucose, glycogène, acides aminés, peptides, protéines...).
- **Composés exogènes ou xénobiotiques** : produits étrangers à l'organisme et ne participant pas à son activité biologique normale.
- **Solubilité** : certains produits ne sont solubles ni dans l'eau ni dans les graisses, on parle de produits **insolubles**, d'autres sont solubles dans l'eau (**hydrosolubles**) ou dans les graisses (**liposolubles**).

La solubilité des produits se partageant entre l'eau et les lipides on considèrera le **coefficient de partage** du produit :

$K = \text{Coefficient de Partage} = \text{Pourcentage soluble dans un lipide} / \text{pourcentage soluble dans l'eau}$

Cette notion est importante pour comprendre la pénétration et la destinée d'un produit xénobiotique dans l'organisme.

En effet, l'eau est le constituant majoritaire (75%) des liquides biologiques (sang, lymphes...) et les lipides celui des biomenbranes.

Par exemple, beaucoup de produits pénétrant par voie cutanée sont solubles dans les graisses, c'est le cas des composés organiques aromatiques par exemple des phénols, nitroarènes, arylamines, ....

- **Spéciation** : c'est la détermination des formes chimiques sous lesquelles un élément minéral se présentera. En effet, l'action de cet élément et ses mécanismes d'action sur un organisme vivant dépendront de ses formes chimiques et des propriétés physico-chimiques.

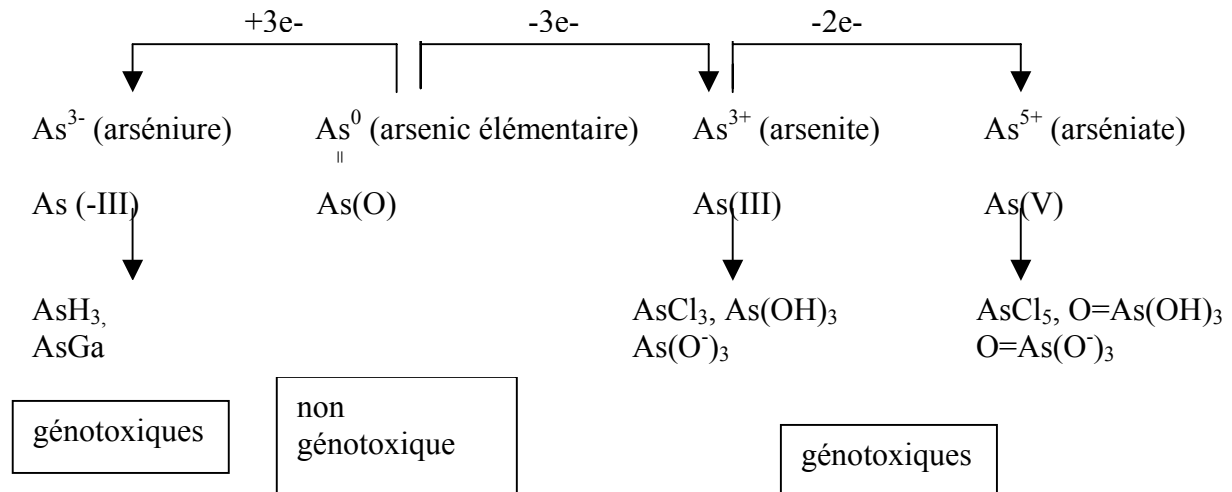
La détermination des formes chimiques d'un même élément interagissant avec les molécules biologiques est donc très importante pour en apprécier la toxicité humaine ou environnementale.

**Exemple 1** : spéciation du chrome :

- . Chrome élémentaire, Cr<sup>0</sup> (métal) : léger effet irritant (poussières) et non classable comme cancérigène éventuel chez l'Homme (catégorie 3 du CIRC). Sa toxicité globale est faible.
- . Composés du chrome trivalent, Cr(III) : irritant et globalement peu toxique (allergie).

- Sels de chrome hexavalent Cr(VI) : corrosif, immunotoxique, mutagène, toxique pour la reproduction, cancérigène chez l'Homme. Sa toxicité globale est importante (car génotoxique et reprotoxique). Ce sont, de plus, des polluants importants de l'environnement.

### Exemple 2 : spéciation de l'arsenic :



## III.2. Voies de pénétration

### i. La voie orale

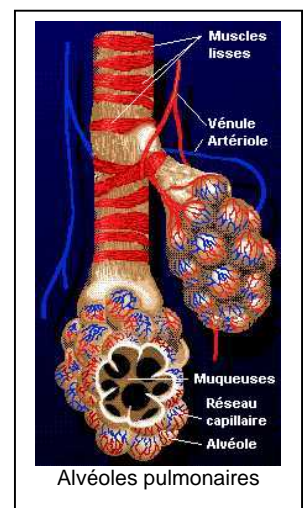
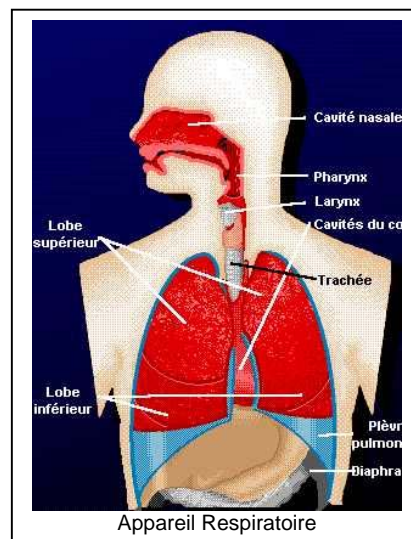
Voie de pénétration rare en milieu professionnel sauf en cas de mauvaises pratiques : utilisation de pipettes buccales, prises des repas sur le lieu de travail...

### ii. La voie respiratoire

C'est la principale voie de pénétration des aérosols, gaz et particules.

Quelques chiffres expliquent cette importance :

- surface alvéolaire : 90m<sup>2</sup> au repos et 150m<sup>2</sup> en inspiration forcée<sup>10</sup>.
- Débit respiratoire au repos : 10m<sup>3</sup> d'air/24h.
- 12 inspirations-expirations / minute.
- 2 000 km de capillaires alvéolaires parcourus par 5-6 l de sang / minute<sup>11</sup>.
- Débits x 3 à x 10 suivant l'intensité des efforts.



<sup>10</sup> A titre d'exemple et de comparaison : surface de peau du corps humain : ~2m<sup>2</sup> / surface d'un terrain de volley-ball : 162 m<sup>2</sup>...

<sup>11</sup> Ceci signifie que la totalité du sang présent dans l'organisme passera par les capillaires des alvéoles en 1 min et la riche vascularisation alvéolaire favorisera les échanges gazeux entre l'organisme et l'extérieur. Une exposition d'une personne pendant 1 min. à des vapeurs peut donc suffire pour créer des conséquences dramatiques sur la santé (Exemple : oxyde de carbone, SH<sub>2</sub>,...).

La taille des particules sera un paramètre important car elle déterminera leur niveau de pénétration dans le système respiratoire. En effet les grosses particules seront arrêtées dans les fosses nasales ou se déposeront dans l'arbre trachéo-bronchique. Elles seront capturées et prises en charge par le tapis muco-ciliaire qui en recouvre les parois. Cet "escalator muco-ciliaire" les remontera et les particules seront éliminées par la déglutition et les crachats (durée de l'opération : entre 24 et 48 h). Les particules plus fines atteindront les alvéoles et rencontreront les macrophages résidents qui essayeront de les phagocyter avant d'être remontées par le tapis muco-ciliaire.

**Exemple :** les fibres d'amiante sont difficilement évacuées une fois dans les alvéoles, les macrophages sont mis en échec et elles provoquent des inflammations à long terme et des lésions tissulaires à l'origine de cancers bronchiques. Migrant par voie lymphatique vers la plèvre, les lésions qu'elles provoquent sont à l'origine des fibroses pleurales et de mésothéliomes (cancer de la plèvre).

### Ordres de grandeurs et pénétration :

Sites de déposition	Voies supérieures aériennes	Arbre trachéo-bronchique	Bronchioles respiratoires	Parois alvéolaires
Particules granuleuses (Ø géométriques):	> 5 µm	≤ 5 µm	≤ 3 µm notamment particules ultrafines : 1 µm (ou 100 nm) ou nanoparticules.	
Particules fibreuses (Ø aérodynamique)	≥ 10 µm	≤ 10 µm		

**Nota :** le milieu ambiant de la voie respiratoire étant aqueux, la solubilité prend aussi toute son importance (exemple : réaction d'acidification lors de l'inhalation de certaines vapeurs pouvant avoir lieu dès les fosses nasales et provoquer l'anesthésie de l'odorat (SH<sub>2</sub>), aggravant alors le risque d'intoxication).

La voie respiratoire est donc très importante car les produits inhalés qui passeront dans le sang, atteindront directement les organes cibles (cœur, reins, système nerveux...) sans être pris en charge par le foie (principal organe de détoxication de l'organisme).

### iii. La voie cutanée

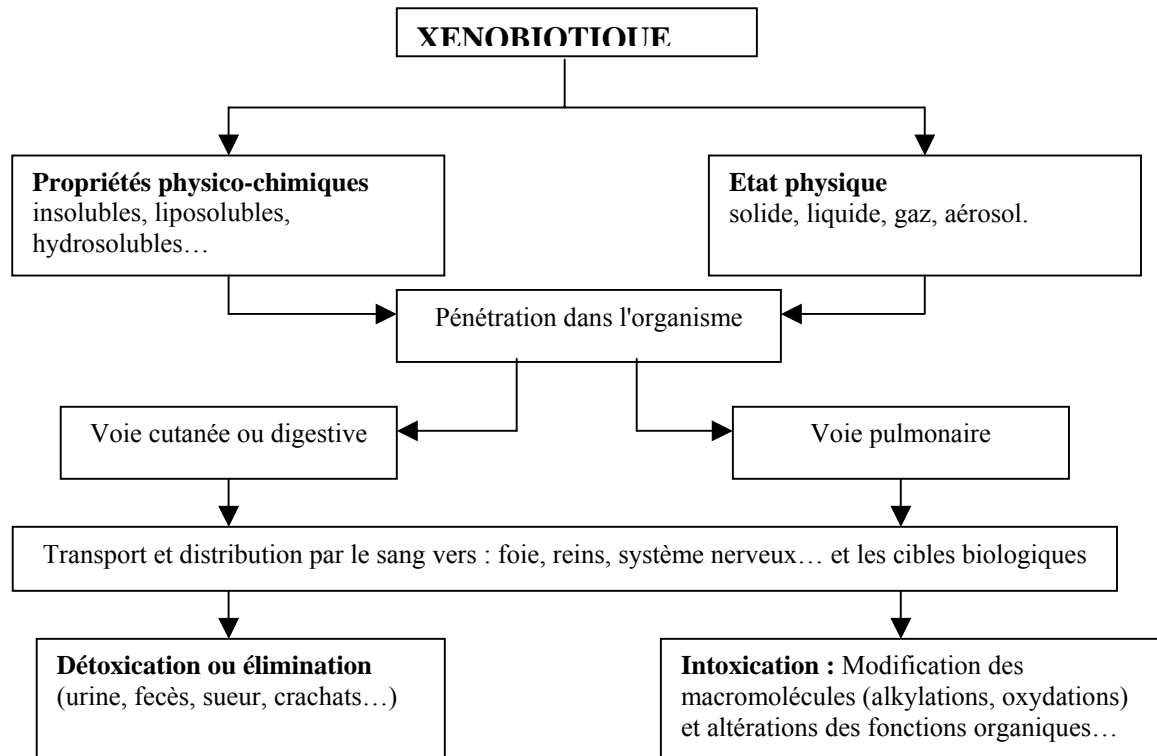
Les mains sont essentiellement exposées en milieu de travail occidental, mais par exemple, dans les climats tropicaux, le visage et le buste peuvent être aussi exposés (pulvérisation de pesticides dans les plantations,...).

Les produits xénobiotiques liposolubles passeront facilement la barrière cutanée en traversant les couches lipidiques.

### iv. Autres voies

D'autres voies peuvent intervenir: oculaire, nasale...

## v. En résumé



## III.3. Formes et effets de toxicité

On les distingue selon la nature du produit toxique (toxicité directe ou indirecte) et selon les effets toxiques (aiguë, à moyen terme et à long terme).

## i. Toxicité directe

Sans aucune transformation chimique, le toxique produit ses effets néfastes sous la forme dans laquelle il s'introduit dans l'organisme. Ex : les acides forts, les bases fortes, les oxydants puissants, les agents alkylants,...

## ii. Toxicité indirecte

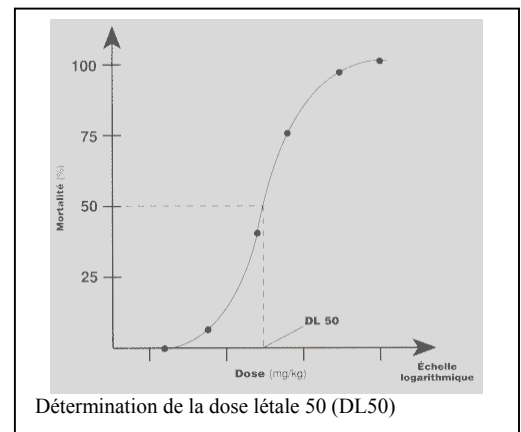
Une réaction enzymatique ou une hydrolyse est nécessaire pour transformer le produit en un ou des métabolites qui seront responsables de l'action toxique. On parle alors de **protoxiques**. Exemple : le chlorure de vinyle qui devient génotoxique après bioactivation en époxyde, instable et très réactif.

## iii. Toxicité aiguë

On parle de toxicité aiguë lorsque l'administration d'une unique dose massive entraîne la mort de 50% de la population étudiée. On parle de dose létale 50 (DL50) ou de concentration létale (CL50) si le produit est inhalé.

**Exemple** : DL50 pour le rat mâle par voie orale pour la Dioxine 2,3,7,8-TCDD = 0,02 mg/kg de poids corporel.

Cette toxicité aiguë est variable selon l'espèce



animale, pour la Dioxine 2,3,7,8-TCDD un facteur 5 000 existe entre le cobaye et le hamster.

#### iv. Toxicité subaiguë

On parle aussi de toxicité à moyen terme.

Elle renseigne sur les organes ou les fonctions visés préférentiellement par le toxique et correspond à une administration répétée du produit sur une période n'excédant pas 3 mois.

#### v. Toxicité à long terme

Elle s'évalue sur toute durée de vie de l'animal qui est exposé de manière répétée à de faibles concentrations d'un produit chimique. Elle permet de fixer des doses seuils et permet notamment d'étudier les effets cancérigènes d'un produit.

#### vi. Traduction par le législateur

Ces différentes formes de toxicité permettront de fixer les valeurs limites d'exposition.

En situation de travail, le préventeur devra composer avec ces valeurs limites d'exposition en deçà desquelles une personne peut être exposée à un produit chimique sans risque d'altération de sa santé même si des altérations physiques réversibles pour sa santé peuvent être tolérées par le législateur<sup>12</sup>.

**VLE** : Valeur Limite d'Exposition, correspond à une exposition de 15 minutes permettant d'éviter les effets toxiques immédiat ou à court terme (toxicité aiguë).

**VME** : Valeur limite de Moyenne d'Exposition, correspond à une exposition de 8 heures, soit la totalité d'un poste de travail. Elle permet d'éviter les effets toxiques à moyen ou à long terme.

**Valeurs réglementaires contraignantes** : elles font l'objet de décrets en Conseil d'Etat (amiante, silice, plomb...).

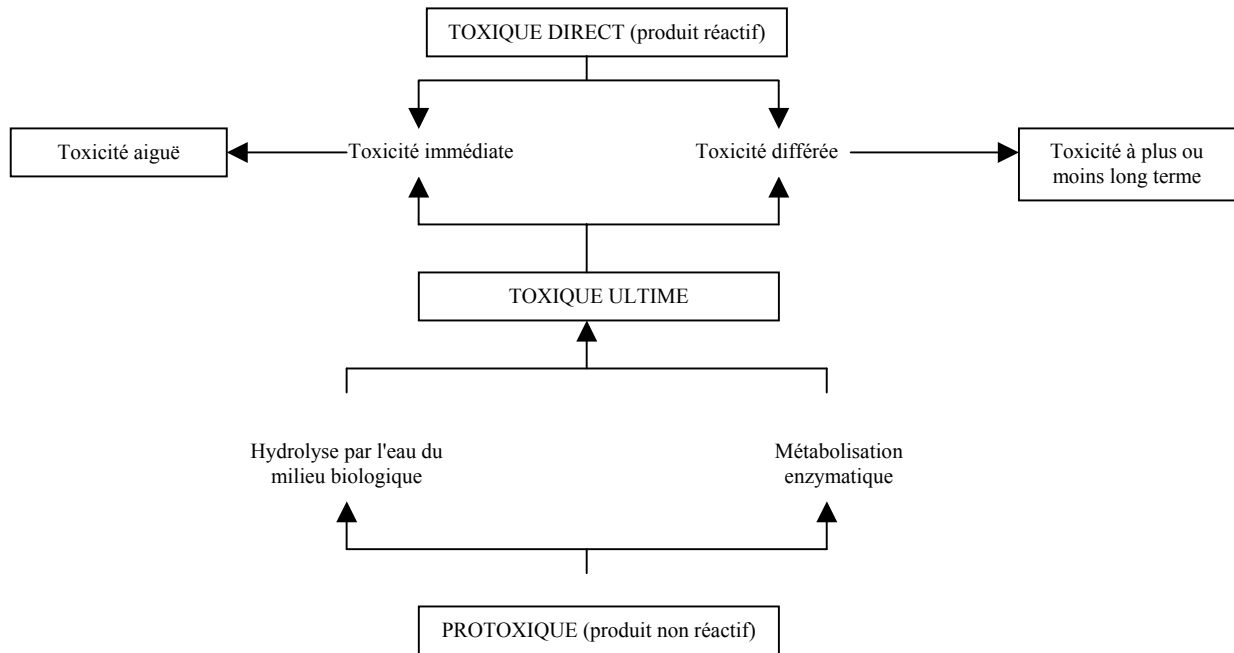
**Valeurs recommandées par la CNAM** : elles concernent soit des substances pas forcément abordées dans les circulaires ministérielles soit des substances abordées mais en en définissant des valeurs d'exposition plus sévères.

---

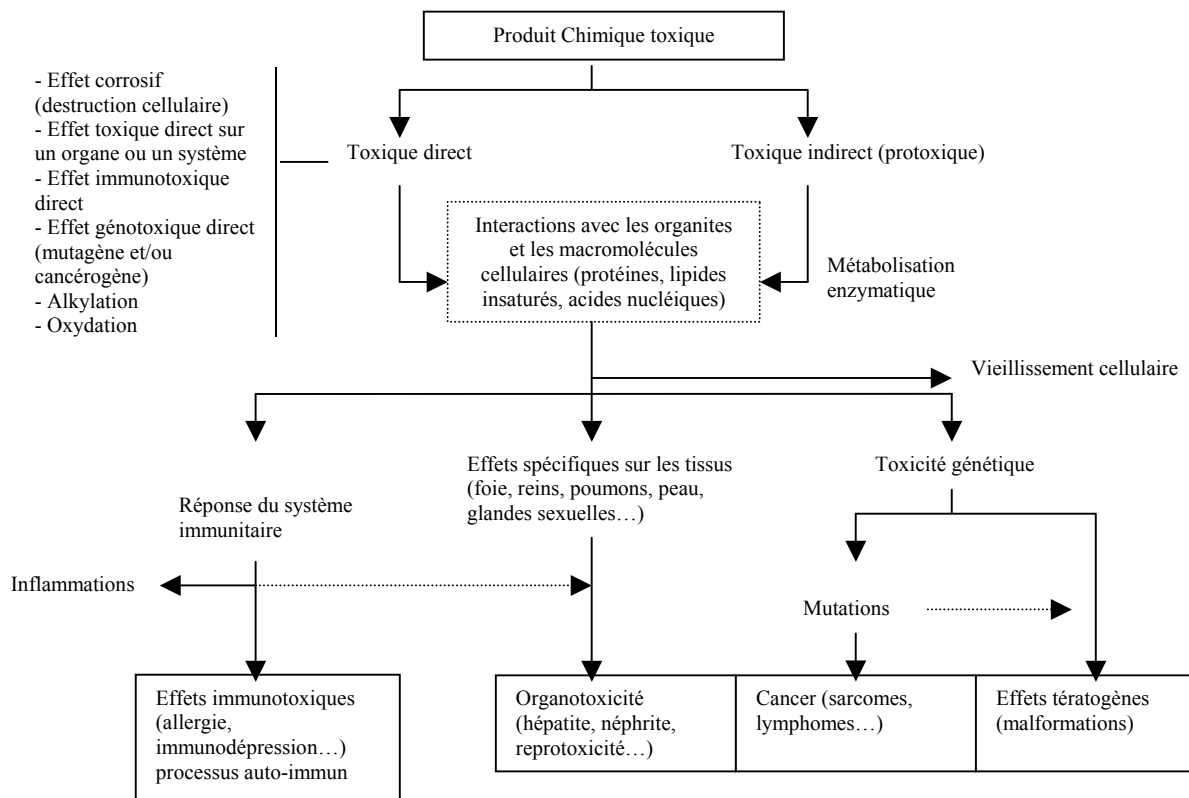
<sup>12</sup> Dans les faits et la réalité de la pratique, nous ne saurions trop recommander la plus extrême prudence dans la mesure où les données scientifiques disponibles sur un produit évoluent constamment et ce qui peut être toléré un jour peut ne plus l'être le lendemain. Et, pendant le temps de l'évolution des données ou de la réflexion du législateur, des personnes peuvent être exposées à des substances chimiques dans le quotidien de leur poste de travail, de façon irréversible et avec des conséquences dramatiques. Il faut donc, avec réserve et prudence, tenir compte de cette nuance et croiser les différentes données disponibles car les valeurs retenues ne protègent pas nécessairement les personnes exposées. Les obligations réglementaires étant des exigences minimales.

**vii. En résumé**

**Effets des toxiques directs et indirects**



**Principaux effets des toxiques directs et indirects résultant de leurs interactions avec les constituants cellulaires.**



### III.4. Intoxication

#### i. Toxicité et cibles biologiques

Distribués par le sang, les xénobiotiques ayant pénétrés dans l'organisme pourront atteindre l'ensemble de l'organisme et ses effets toxiques ne s'exprimeront que s'il rencontre (ou son métabolite toxique) sa cible. Nous retrouvons l'importance de la dose et de la voie de pénétration (orale ou pulmonaire, dans un cas le produit traversera d'abord le foie, dans l'autre il sera distribué sans subir préalablement la fonction de détoxification de cet organe).

#### Les principales cibles organiques sont :

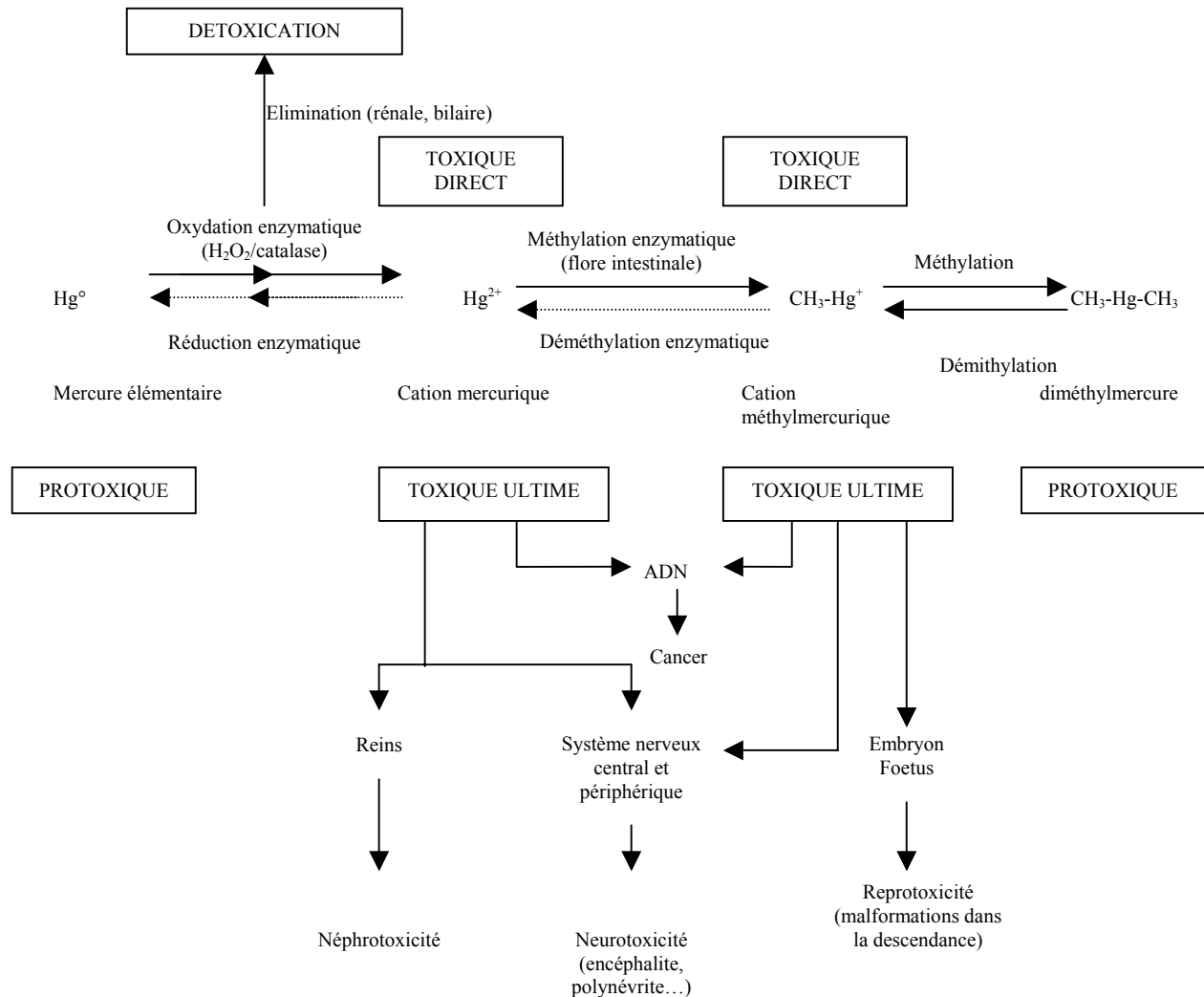
- **Le foie** : lieu de métabolisation par excellence des xénobiotiques et donc, pour être en première ligne, cible de nombreux toxiques.
- **Les reins** : leur rôle est essentiel dans l'élimination de nombreuses substances. Les métaux sous forme ionisée comme le chrome, le mercure, l'uranium ou le plomb comme les composés organochlorés y provoquent des atteintes graves (glomérulo-néphrites,...).
- **Le système nerveux** : particulièrement sensible aux xénobiotiques lipophiles comme les solvants hydrocarbonés (toluène,...). Exemple : neurotoxicité de l'hexane sur les nerfs longs provoquant des polynévrites.
- **Les poumons** : les substances corrosives et irritantes y réagissent avec le milieu aqueux et y provoquent des lésions graves par exemple. Ils sont particulièrement exposés dans la mesure où la voie pulmonaire est très favorable à la pénétration des xénobiotiques dans l'organisme. Exemple : SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>,...
- **Stockage ou bioaccumulation** : les produits chimiques liposolubles sont stockés dans les compartiments lipidiques (système nerveux, foie, reins, moelle osseuse, graisses de soutien...) d'où ils seront libérés après des temps variables (**biodisponibilité**). Exemple : la dioxine qui s'accumule dans les graisses de soutien (temps de demi-vie chez l'Homme : 7 ans).

Les réactions mises en œuvre lors des interactions avec les organites ou les macromolécules sont :

- **Réaction d'alkylation** : un groupement alkyle (R-) se fixe en général sur l'hétéro-élément (S, N, O,...) d'une fonction nucléophile (-SH, -NH<sub>2</sub>, -OH,...) d'une macromolécule biologique (protéines,...).
- **ADN** : l'action des toxiques se porte aussi sur l'ADN par la création **d'adduits** (liaison d'un produit à la molécule d'ADN, suite à une réaction d'alkylation) entraînant une mutation qui peut être **réparée** dans une certaine mesure par des processus enzymatiques : excision et resynthèse du fragment d'ADN erroné, réparation post-répllicative ou réparation SOS qui, elle, introduira une mutation dans la copie. Le facteur génétique jouera une grande importance dans les capacités de réparation des atteintes à l'ADN.
- **Réactions d'oxydation** : extrêmement importantes, l'action se portera sur les lipides insaturés, les protéines et l'ADN.



- **Formation de complexes stables**, par exemple la précipitation de l'acide oxalique (formé à partir de l'éthylène glycol) sous forme d'oxalate de calcium dans les reins ou le système nerveux central (SNC).
- **Exemple** : devenir du mercure élémentaire (métal) après avoir pénétré dans l'organisme<sup>13</sup> par inhalation.



## ii. Réactions d'oxydation

Sur Terre, l'eau ( $H_2O$ ) et le dioxygène ( $O_2$ ) sont les molécules biologiques les plus vitales, car source de la vie. Leur implication est considérable et peut être bénéfique (catalyse enzymatique, respiration aérobie,...) ou néfaste (réaction d'hydrolyse de protoxiques en toxiques ultimes, formation de métabolites réactifs,...).

A titre d'exemple, les réactions d'oxydation utilisant le dioxygène ( $O_2$ ) seront essentielles pour se débarrasser des molécules xénobiotiques lipophiles inutiles. Mais c'est au cours de cette métabolisation que pourront apparaître des intermédiaires réactifs capables de modifier la structure des macromolécules biologiques, initiant ainsi un processus toxique.

<sup>13</sup> Cet exemple montre bien aussi l'importance de la spéciation.

De plus, il illustre une réaction d'alkylation intervenant dans la toxicité d'un composé inorganique, le cation méthylmercurique, de par sa liposolubilité, va facilement se localiser dans le système nerveux et y entraîner des troubles neurotoxiques graves (encéphalite,...).

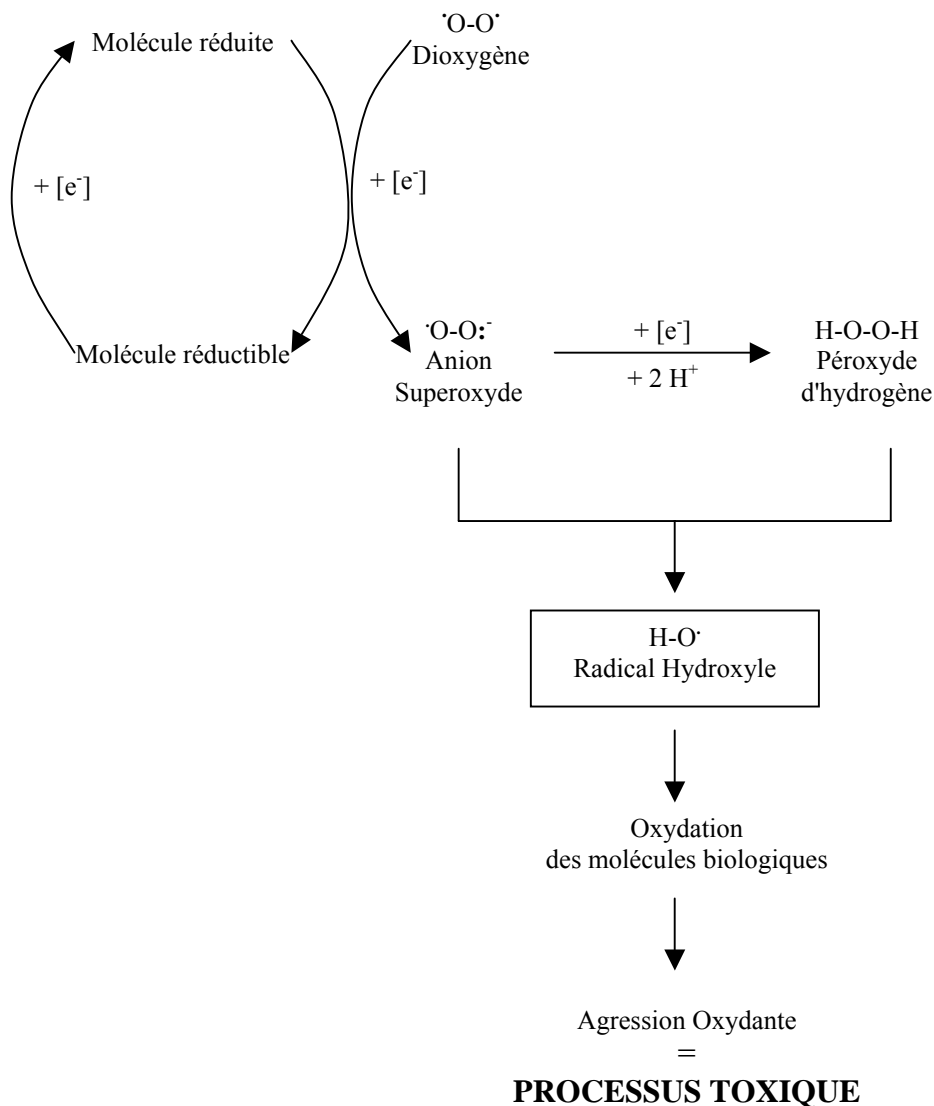
C'est en fait le prix à payer pour que notre organisme puisse se débarrasser facilement des innombrables xénobiotiques toxiques qui nous agressent en permanence et ceci en utilisant uniquement comme réactif le dioxygène.

Par ailleurs, le dioxygène pourra lui-même participer à des processus toxiques en subissant par exemple une cascade de réductions monoélectroniques avec apparition d'entités oxygénées réactives (anion-superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle,...).

Ainsi un xénobiotique organique réductible peut, par addition d'un seul électron, former un intermédiaire instable (cation-radical, anion-radical,...) qui en redonnant le produit de départ transfère son électron au dioxygène (une molécule diradicalaire °O-O°) formant un anion superoxyde (°O-O:⁻).

A son tour, celui-ci se réduit en peroxyde d'hydrogène (H-O-O-H) qui se transforme en radical hydroxyle (H-O·), entité très instable, capable d'oxyder toutes les molécules organiques dont l'ADN.

**En résumé : Processus d'agression oxydante initié par un xénobiotique réductible en présence de dioxygène.**



Le cas de l'amiante (silicate de magnésium), structure fibreuse, qui présente à sa surface des zones catalytiques à base de cation ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) procède par un mécanisme similaire mais de nature catalytique.

Les ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) peuvent transférer au dioxygène ( $\text{O}_2$ ), abondant dans le tractus respiratoire, un électron et former de l'anion superoxyde ( $\text{O-O}\cdot^-$ ) qui se transformera ultérieurement en radical hydroxyle ( $\text{H-O}\cdot$ ) capable d'oxyder l'ADN. Ceci peut expliquer l'action cancérigène au niveau du tractus respiratoire des fibres d'amiante. Il s'agit effectivement d'un cycle catalytique, car l'ascorbate présent dans les cellules phagocytaires (macrophages,...) réduit le cation ferrique en cation ferreux qui poursuit son cycle réducteur du dioxygène.

Fait paradoxal, c'est en effet le dioxygène, molécule de la vie, qui est le véritable responsable de l'agression oxydante, la fibre d'amiante ne servant que de véhicule (support inerte) pour l'introduction dans le tractus respiratoire.

En définitive, les réactions chimiques impliquées dans les processus toxiques, sont, dans leur majorité, de nature monoélectronique (transfert d'un seul électron lors des réductions) donc radicalaire.

Ceci est vrai pour les composés minéraux (mercure métal, chrome hexavalent,...) mais aussi pour les composés organiques réductibles (nitro-arènes, quinones, paraquat,...).

**Exemple** : devenir du mercure élémentaire (métal) après son introduction dans l'organisme grâce à l'inhalation (V. schéma p.17).

### III.5. Elimination et détoxication

Après pénétration, l'élimination peut être :

- **Directe et/ou mécanique** : expiration, toux ou remontée muco-ciliaire si inhalation, élimination dans les fèces, passage directe dans les urines, la sueur,...
- Une **métabolisation** (i.e. une biotransformation enzymatique) ayant son siège dans le foie (95% des métabolisations y ont lieu), la peau, la muqueuse nasale, les reins, l'intestin grêle, les poumons ou la moelle osseuse entraînera **l'élimination** par voie urinaire du métabolite hydrosoluble final à la condition que les intermédiaires le précédant aient été non réactifs.

## CONCLUSION

La maîtrise du risque chimique doit être pluridisciplinaire et si les risques classiques sont connus et plus ou moins maîtrisés (stockage, manipulation, incendie, explosion...), leurs nuisances sur le plan de l'environnement ou de la santé humaine sont encore trop peu abordées et traitées et leur mauvais usage dans la sphère privée, professionnelle et humaine induit des risques élevés et bien réels.

L'effet toxique dépendra de la dose de produit pénétrant dans l'organisme, de la voie de pénétration, du caractère cumulatif des doses et des effets, des aptitudes métabolites (patrimoine génétique, âge, sexe...), de l'état de santé de la personne, des conditions du moment (fatigue, stress...). Si les connaissances sur les substances sont encore à développer, il y a encore moins de données sur les mélanges (préparations) pour en apprécier les effets de synergie, d'antagonisme, d'additivité possibles lorsque plusieurs substances sont présentes simultanément (cas des polluants environnementaux, fumée de cigarettes etc.).

Les produits chimiques sont source de progrès économique et social. Cependant les dangers et les risques qui leur sont associés doivent dicter la plus extrême prudence quant à leur usage et nous faire anticiper sur les développements technologiques ou les pratiques sociales (exemple : les nanotechnologies se développent bien plus vite que l'évaluation des risques liés aux nanoparticules...) pour que les bénéfices que nous en retirons soient supérieurs à leurs nuisances.

## BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

### Ouvrages

- A.Picot et JM. Louis, *Toxicochimie "Notion de biologie et de chimie appliquée à la Toxicologie"*, Tec Doc Lavoisier, Paris., en 2006.
- *Stockage des produits dangereux*, Mars 2004, Editions Lamy.

### Articles et autres publications

- *Rapport préliminaire de la commission d'orientation du Plan national santé environnement – Agence française de sécurité sanitaire environnementale* - 13 janvier 2004.
- *Livre Blanc - Stratégie pour la future politique dans le domaine des substances chimiques – Commission des Communautés Européennes* - 27 février 2001.
- N. Proust, J. Guéry, A. Picot, *Toxicologie de l'Arsenic et de ses composés, importance de la Spéciation*, L'Actualité Chimique, page 3-11 Juin 2000.

### Références réglementaires

- Code du Travail
- Décret n° 2004-725 du 22 juillet 2004 relatif aux substances et préparations chimiques et modifiant le code du travail et le code de la santé publique.
- Décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003 relatif à la prévention du risque chimique et modifiant le code du travail.
- Circulaire N° 6 DRT du 18 avril 2002 prise pour l'application du décret n°2001-1016 portant création d'un document relatif à l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs, prévue par l'article L. 230-2 du code du travail et modifiant le code du travail.
- Décret n° 2001-1016 du 5 novembre 2001 portant création d'un document relatif à l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs, prévue par l'article L. 230-2 du code du travail et modifiant le code du travail.
- Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail.