

EFFETS SUR LA SANTE DES PRODUITS CHIMIQUES ROLE DU MEDECIN DU TRAVAIL



Convention CNRACL – CHU

« Thème risques chimiques professionnels »

CHU de Grenoble, Brest, Limoges, Lyon, Reims

SOMMAIRE

- 1. Voies de pénétration et devenir des substances dans l'organisme**
- 2. Toxicité aiguë**
- 3. Toxicité chronique**
- 4. Rôle du médecin du travail**
- 5. Rôle de l'employeur**

EN INTRODUCTION ...

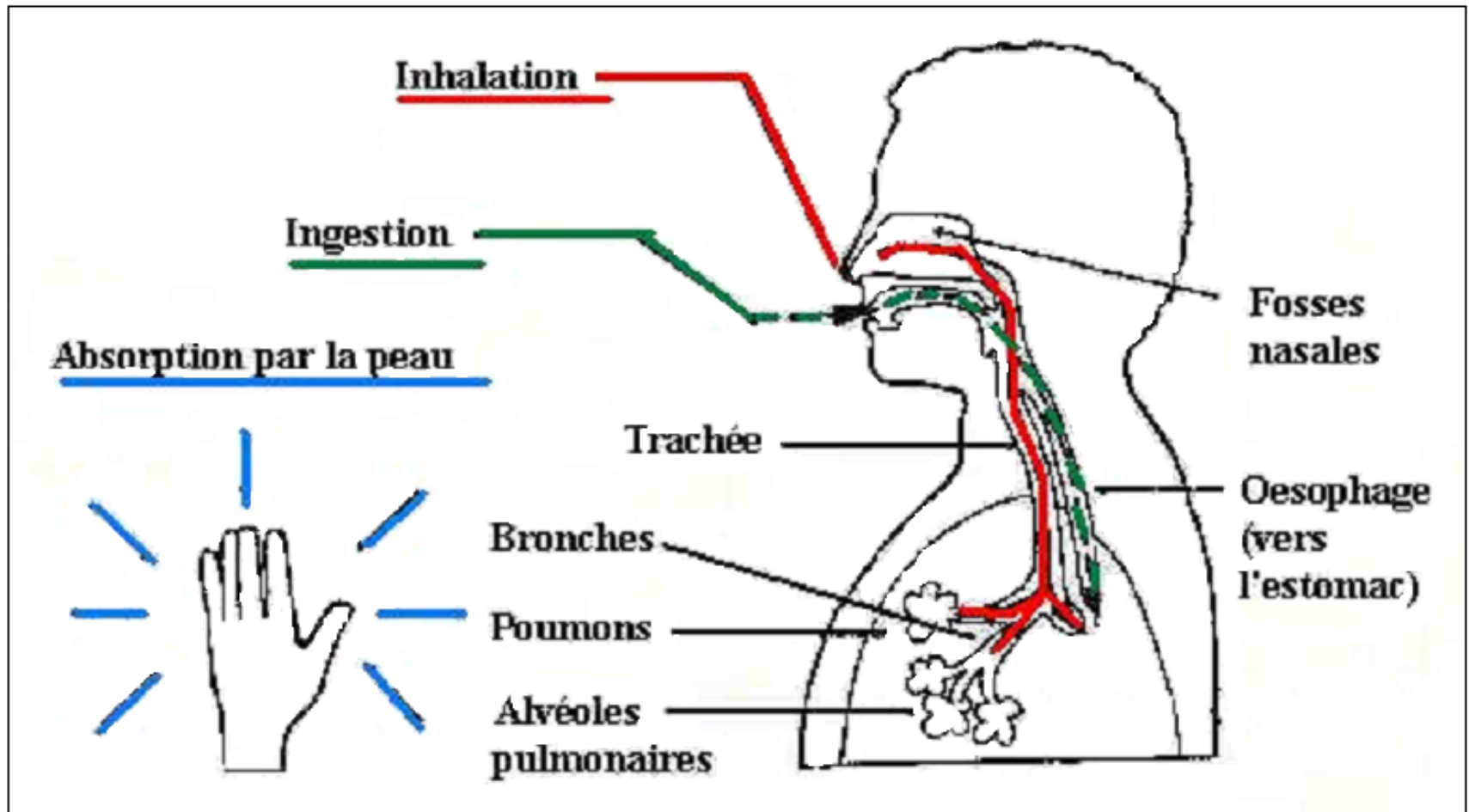
- **En France** : 200000 molécules chimiques répertoriées
- **Production mondiale annuelle de substances chimiques** : 400 millions de tonnes ; 3000 nouvelles molécules synthétisées chaque année
- **Le produit chimique** : 20% des maladies professionnelles reconnues ; 4 à 10 % des cancers d'origine professionnelle

Les produits chimiques sont très utilisés en milieu professionnel, on les trouve sous différentes formes :

- **Liquide** (eau de javel, vernis, trichloréthylène, résines etc.)
- **Solide** (plomb, pastille de chlore, amiante, etc.)
- **Gaz** (chlore, acétylène, monoxyde de carbone, etc.)
 - mais également :
- **Poudre ou poussière** (colorant, peintures, ciments, stratifiés, etc.)
- **Fumée** (soudage, échappement de moteurs à explosion, etc.)
- **Vapeur** (solvants, colles, etc.)
- **Aérosol** (peinture au pistolet, bombes aérosol, etc.)



Les différentes voies de pénétration





Voie cutanée

Voie respiratoire (poussières,
vapeurs, aérosols, gaz)

Voie digestive (en portant
volontairement les mains à la bouche,
en buvant un produit par accident)

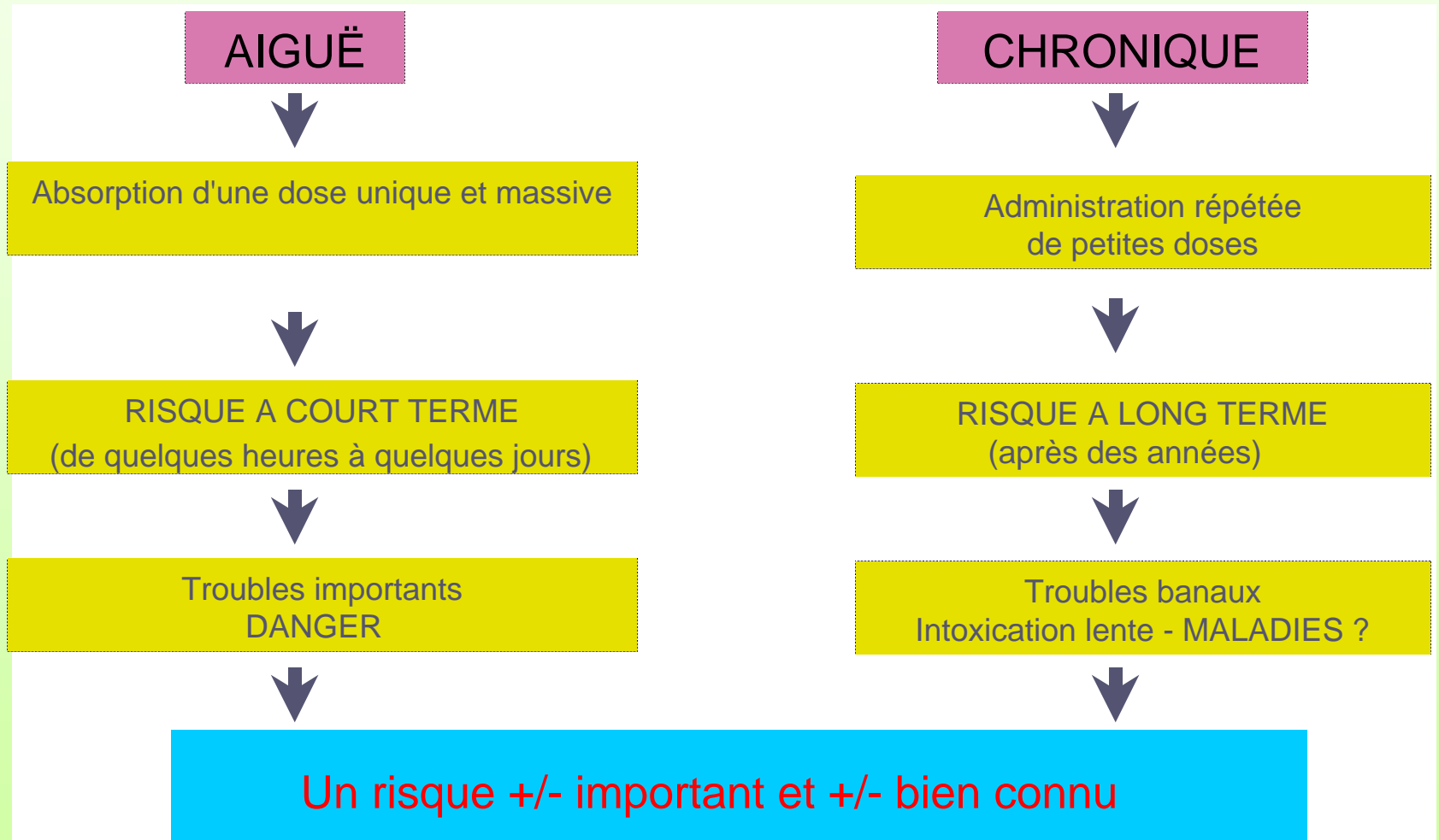


DEVENIR DES PRODUITS

- **Elimination plus ou moins rapide** : urines, selles, peau (sueur), phanères, glandes salivaires, système respiratoire, lait maternel.
- **Stockage** : graisse, tissus nerveux, muscles, foie

*Effets à court terme (toxicité
aiguë)
et à long terme (toxicité
chronique)*

Effets à court et à long terme



TOXICITE AIGUE

- **Effet local** : action toxique au point d'impact (peau, voies respiratoires, yeux)
 - ➔ Brûlure chimique par une substance caustique (acide)
 - ➔ Œdème Aigu du Poumon (OAP) lésionnel après inhalation massive de chlore

TOXICITE AIGUE

- **Acides** : lésions maximales d'emblée par coagulation des protéines de surface
- **Bases** : redoutables, diffusion car liquéfaction des protéines, saponification des graisses, action retardée
- **Corrosifs métalliques** : risque de brûlure grave avec séquelles importantes
- **Solvants** : rarement brûlures graves
- **Détergents** : le plus souvent lésions bénignes

TOXICITE AIGUE

- **Effet systémique** : absorption du produit et action toxique à distance du point d'entrée

- Evaluée par la DL 50 : **dose létale 50**

Définition : quantité de matière active qui, administrée en une seule fois par ingestion ou voie cutanée, entraîne la mort de 50 % des animaux soumis à l'expérience

- **Mesurée sur animaux de laboratoire** : rat le plus souvent ; obligatoire pour l'homologation

TOXICITE AIGUE

- **DL50 \leq 5 mg/kg** : extrêmement toxique
- **DL50 comprise entre 5 et 50 mg/kg** : très toxique
- **DL50 comprise entre 50 et 500 mg/kg** : toxique à modérément toxique
- **DL 50 comprise entre 0.5 et 5 g/kg** : peu à très peu toxique
- **DL 50 \geq 5 g/kg** : pratiquement atoxique

TOXICITE AIGUE

- Effets systémiques = diffusion dans l'organisme
 - ➔ Syndrome ébrio-narcotique par inhalation de vapeurs concentrées de solvants organiques (ivresse aux solvants) (*aigu*)

Effets à court terme

- troubles généraux : fièvre, fatigue,...
- troubles cutanés : rougeur, brûlure,...
- troubles oculaires : démangeaison, irritation, larmoiement,....
- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée,...
- troubles respiratoires : toux, gêne respiratoire, douleur thoracique,...

Effets à court terme (2)

- troubles nerveux : vertiges, céphalées, perte de connaissance, épilepsie,.....
- troubles cardiovasculaires : tachycardie,.....
- troubles rénaux : par hépatonéphrite provoquée par le tétrachlorure de carbone (radicaux libres)
- troubles musculaires : contractions,
- la mort [fibrose pulmonaire induite par le paraquat (radicaux libres)]

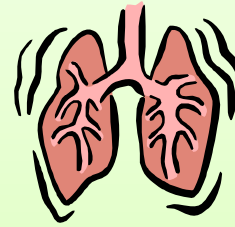
TOXICITE CHRONIQUE

- **Intoxication chronique** : conséquence d'expositions répétées à de faibles doses, insuffisantes pour provoquer un effet immédiat mais dont la sommation aboutit à des effets pratiquement toujours lésionnels
- **Cas des cancers professionnels** : 4 à 10 % des cancers en France.

Effets à long terme

Les expositions répétées peuvent entraîner à plus ou moins long terme des troubles :

- cutanés : allergie,...
- respiratoires : allergie,...
- rénaux
- hépatiques
- nerveux (psychosyndrome des solvants)
- effets à long terme : cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction



IMMUNOTOXICITE (1)

- **En milieu professionnel** : réaction d'**hypersensibilité immédiate** (rhinite, asthme, urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactique) et **retardée** (eczéma de contact)
- **Molécule immunogène en cause** : haptène se liant de manière covalente à une protéine porteuse endogène

IMMUNOTOXICITE (2)

- **Asthme chimique** : la plus fréquente des maladies respiratoires liées au travail (ex: glutaraldéhyde, formol)
 - ➔ **diagnostic étiologique** : dyspnée survenant le soir au domicile, la nuit et rythmée par le travail ; enquête toxicologique ; EFR (syndrome obstructif réversible sous β_2 mimétiques, hyperréactivité bronchique au test à la métacholine) (ex : aldéhyde)
 - ➔ souvent précédé d'une rhinite (prurit nasal, rhinorrhée, obstruction nasale), première manifestation de la maladie allergique respiratoire

IMMUNOTOXICITE (3)

- **Eczéma de contact** : eczéma par sensibilisation représente 20 % des dermatites de contact; s'oppose à la dermatite irritative, de mécanisme non immunologique, 4 fois plus fréquente. (ex : isothiazolinone)
- **Modulation de la réponse immunitaire** : effets mal connus. Certains composés possèdent une action immunosuppressive expérimentale (HAP, dioxine...) pouvant être à l'origine d'une augmentation des cancers viro-induits (lymphomes). Etudes très limitées.



© Photo Marie-Noëlle CREPY

IMMUNOTOXICITE (4)

- **Sensibilisants respiratoires :**

⇒ persulfate d'ammonium, glutaraldéhyde, chloramine,
 α -amylase

- **Sensibilisants cutanés**

⇒ formaldéhyde, glutaraldéhyde, barbital, persulfate
d'ammonium

CAT EN CAS D'ALLERGIE

- Pas d'atténuation avec le temps
- Eviction du produit « allergène »
- Suppression ou remplacement du produit
- Port d'équipements de protection individuelle adaptés
- Changement de poste

NEUROTOXICITE

- **Systeme nerveux central**

⇒ psycho-syndrome organique aux solvants

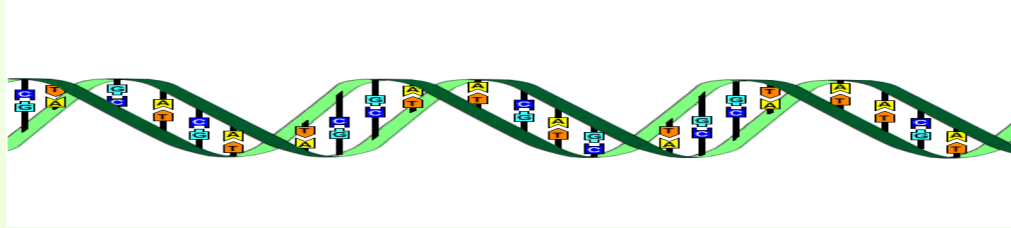
(fatigue, baisse de la libido, troubles du sommeil, difficultés de concentration et pertes de mémoire, troubles de l'humeur)

- **Systeme nerveux périphérique**

⇒ polynévrite sensitivo-motrice (hexane)

névrite optique rétrobulbaire (méthanol)

CANCEROGENESE CHIMIQUE (1)



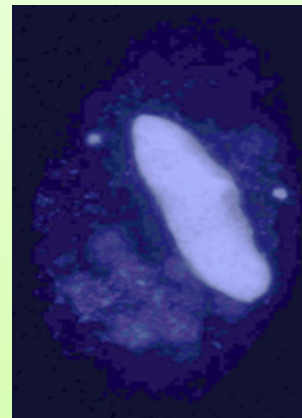
- **Effet génotoxique** : le plus souvent en cause
- **Effet non génotoxique** : épigénétique (sans action sur l'ADN : interférence avec les processus contrôlant la division cellulaire, par le biais de perturbations hormonales)

CANCEROGENESE CHIMIQUE (2)

- **Substances génotoxiques** : entraînent des mutations de l'ADN
- **Dérivés impliqués** : agents directement électrophiles ou par l'intermédiaire de leurs métabolites
- Formation d'adduits à l'ADN : mort cellulaire (mutation létale) ; initiation de la cellule (prolifération maligne sous l'effet d'un promoteur)
- Délai entre l'initiation et l'apparition clinique du cancer : estimé à 15-20 ans (voire 30-50 dans certains cas).
- Problème majeur : existe-t-il un seuil ?

MISE EN EVIDENCE DU ROLE CANCEROGENE D'UNE SUBSTANCE CHIMIQUE (1)

- Test de mutagénicité : Ames et micronoyaux



- Etudes animales : longues et coûteuses.
Problèmes de l'extrapolation à l'homme.

MISE EN EVIDENCE DU RÔLE CANCEROGENE D'UNE SUBSTANCE CHIMIQUE (2)

- **Etudes cas-témoins** : compare les expositions d'un sujet malade à celles d'un sujet non malade
- **Etudes de cohorte** : compare les causes de mortalité d'un groupe d'individus (ou cohorte) à celles de la population générale prise pour référence
 - Classement CIRC et classification européenne

Classement du CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer)

- Groupe 1 : l'agent ou le mélange est cancérogène pour l'homme
- Groupe 2A : l'agent ou le mélange est probablement cancérogène pour l'homme
- Groupe 2B : l'agent ou le mélange est un cancérogène possible pour l'homme
- Groupe 3 : l'agent ou le mélange ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme
- Groupe 4 : l'agent ou le mélange est probablement non cancérogène pour l'homme

Classement réglementaire de l'UE (substances chimiques)

- **Catégorie 1**: substances que l'on sait être cancérigène pour l'homme
- **Catégorie 2** : substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme
- **Catégorie 3** : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles, mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante

Classement réglementaire de l'UE (substances chimiques)

- **Catégorie 1/2 : benzidine (R45), acrylamide (R45), trichloréthylène (R45)**
- **Catégorie 3 : dichlorométhane (R40), chloroforme (R40)**

CANCEROGENES DANS LES MALADIES PROFESSIONNELLES (1)

- **Cancer broncho-pulmonaire** : nickel, bischlorométhyléther, poussières et vapeurs arsenicales, acide chromique, amiante, radiations ionisantes
- **Cancer de la peau** : goudrons de houille
- **Cancer de la plèvre** : amiante

CANCEROGENES DANS LES MALADIES PROFESSIONNELLES (2)

- Cancer de l'ethmoïde : bois
- Cancer de la vessie : amines aromatiques
- Leucémie : benzène, radiations ionisantes
- Cancer broncho-pulmonaire : amiante
- Cancer du rhino-pharynx : formaldéhyde

REPROTOXICITE (1)

- Prise de conscience : accidents survenus entre 1959 et 1962 avec le thalidomide
- Evaluation des effets sur la reproduction des substances chimiques mise sur le marché : partie intégrante du dossier toxicologique
- **Définition** : altération des fonctions ou de la capacité de reproduction et induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance.

REPROTOXICITE (2)

- Avant la conception :
 - troubles de la libido, de la fertilité, gamétotoxicité (pour les 2 sexes)
 - mutation au niveau des cellules germinales : mutagènes, MTX (méthotrexate)
- Pendant la grossesse :
 - effet abortif
 - effet tératogène (période d'organogénèse (J15 à J60))
 - Effet foetotoxique (J60 à la naissance)

Ex : DMF (diméthylformamide)
- Après la grossesse, l'allaitement

REPROTOXICITE (3)

* Solvants et spermatogénèse

- éthers de glycol et hypofertilité, oligospermie
- CS₂ et baisse de la libido / impuissance

* Solvants et grossesse

- effet abortif et réduction de la fertilité (toluène, xylènes, trichloréthylène, perchloréthylène)
- effet tératogène (malformations fœtales dues aux éthers de glycol)

ROLE DU MEDECIN DU TRAVAIL (1)



- **Préserver la santé de l'homme au travail ...et de la femme**, en particulier, femme en âge de procréer ou femme enceinte (déclaration précoce de la grossesse au médecin du travail pour adaptation du poste)
- **Conseiller le salarié et l'employeur dans la prévention du risque chimique :**
 - ➔ Informer et former
 - ➔ Moyens de prévention – mesures de sécurité
 - ➔ Analyse des accidents de travail et des maladies professionnelles

ROLE DU MEDECIN DU TRAVAIL (2)



- **Visites médicales :**

- ✎ Aptitude de la personne à son poste de travail*

- embauche,
- périodique (annuelle ou tous les 2 ans)
- après AT ou MP, MO > 21 jours,
- visite de pré-reprise à l'initiative de l'agent / médecin traitant, médecin conseil si modification d'aptitude prévisible
- examens complémentaires et biométrie (concentration d'une substance chimique ou de son métabolite dans les milieux biologiques).

- ✎ Actions en milieu de travail :*

Etudes de poste, métrologie d'ambiance

ROLE DE L'EMPLOYEUR

- Evaluation des risques (document unique)
- Mise à la disposition des salariés des EPC et EPI
- Liste des salariés exposés aux agents chimiques dangereux et aux agents CMR
- Fiche individuelle d'exposition nominative
- Attestation d'exposition pour le suivi post-exposition et le suivi post-professionnel (co-signature médecin du travail-employeur)



AU TOTAL

- ✓ **Toxicité dépend** : du produit, de l'exposition (durée, concentration, protection), de la voie d'absorption (mode d'exposition), des facteurs individuels endogènes (âge, grossesse, état pathologique) et des facteurs exogènes (prise de médicaments ou addictions).
- ✓ **Rester très vigilant et méfiant vis-à-vis des produits chimiques : PREVENTION !!!**

Merci de votre attention