Sécurité et prévention

III - Les produits irritants

A - Les irritants cutanés et oculaires

Marie-José Archieri [1]
Hervé Janiaut [2]
André Picot [1]

Cet article constitue la troisième partie de la série "Sécurité et prévention" parue dans L'Actualité Chimique *depuis mars 1983 :*

Partie I : A. Picot, Le risque chimique en laboratoire, description et prévention, L'Actualité Chimique, *octobre* ***1987****, 305-317.*

Partie II : Risques liés à la manipulation de produits cancérogènes :

- a) A. Picot, Principaux produits cancérogènes (ou potentiellement cancérogènes) utilisés dans les laboratoires, L'Actualité Chimique, *mars* ***1983****, 25-40.*

- b) A. Picot, M. Castegnaro, Listes réactualisées des principaux produits génotoxiques utilisés dans les laboratoires, L'Actualité Chimique, *janvier-février* ***1989****, 12-27.*

- c) A. Picot, M. Castegnaro, Mesures de prévention liées à la manipulation des produits à activité génotoxique, L'Actualité Chimique, *mai-juin* ***1989****, 79-85.*

Introduction

Le document présenté traitera des "produits irritants" et comporte deux volets :

A : Les irritants cutanés et oculaires.

B : Les irritants pulmonaires.

Le premier volet sur les irritants cutanés et oculaires comporte trois parties.

La première partie rappelle la structure de la peau et de ses fonctions, et présente les produits irritants pour la peau, les méthodes d'évaluation du pouvoir irritant sur la peau et traitera du cas particulier de l'œil.

La deuxième partie sera consacrée aux principaux produits corrosifs et irritants pour la peau et l'œil et une troisième partie traitera des moyens de prévention à mettre en œuvre.

1re partie : les irritants cutanés et oculaires : généralités

1. La peau : structure et fonctions [1]

La peau qui enveloppe toute la surface du corps humain est l'organe le plus étendu (environ 2 m²) et elle représente 10 % du poids corporel.

Elle est constituée de trois couches différentes *(figure 1)* :

- l'épiderme,
- le derme,
- l'hypoderme.

1.1. L'épiderme

L'épiderme, véritable barrière contre les agressions est un tissu dense qui ne contient aucun vaisseau et qui est constitué par l'association de plusieurs types cellulaires juxtaposés et disposés en couches successives.

- la couche basale (la plus profonde) qui contient des cellules particulières :

- les *kératinocytes* en germination,
- les cellules granuleuses,

- la couche cornée superficielle qui est directement en contact avec l'extérieur et qui est constituée de lamelles superposées dures et résistantes d'une protéine lamellaire soufrée : la *kératine*. Par la résistance qu'elle offre aux produits chimiques, par sa dureté, la couche kératinisée s'impose comme le dernier obstacle efficace dans la défense du revêtement cutané.

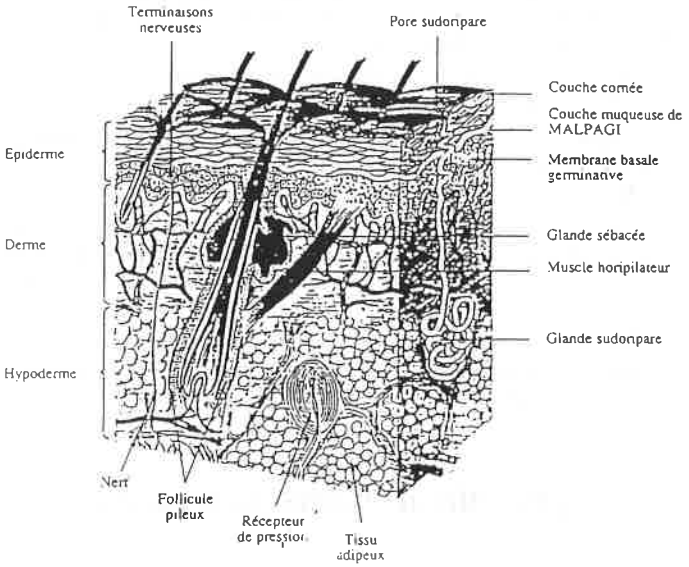


FIGURE 1. - *Coupe schématique de la peau.*

[1] *UPS 831, Prévention du risque chimique, ICSN, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex.*
[2] *Cis Biointernational, Direction générale Industrie, Sécurité, BP 32, 91192 Gif-sur-Yvette.*

Cette publication est dédiée à ***"1992, Année Européenne pour la Sécurité, l'Hygiène et la Santé sur le Lieu de Travail".***

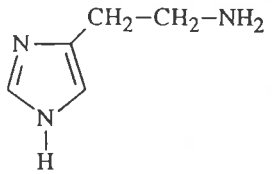
1.2. Le derme

Le derme est un tissu ferme et élastique compris entre l'épiderme et l'hypoderme. Ses cellules sont contenues dans un gel "amorphe" ou substance fondamentale. Elles sont de trois types :

- les *fibroblastes* ou fibres plastiques qui tiennent un rôle essentiel dans les phénomènes de cicatrisation et qui synthétisent et secrètent les protéines structurales telles que le *collagène* et l'*élastine*,

- les *histiocytes* qui interviennent dans les phénomènes de défense biologique du fait de leur propriété de *phagocytose*,

- les *mastocytes* riches en *granulations* de stockage et qui ont un rôle primordial dans la formation de l'*histamine*, médiateur principal des *réactions allergiques*.



Histamine

Le *derme* est une zone d'intense activité métabolique qui renferme en particulier des sytèmes de métabolisation des xénobiotiques comme les *monooxygénases à cytochrome P-450*.

1.3. Fonctions et rôles du tissu cutané

Les principales fonctions de la peau sont :

- les fonctions de protection,
- les fonctions de sécrétion,
- les fonctions d'échange,
- les fonctions sensorielles.

Seules les fonctions de protection seront prises en considération.

Le revêtement cutané est une barrière contre les agressions, en particulier la peau est imperméable à l'eau et évite l'entrée des microbes. Cette enveloppe :

- protège contre les frottements ou les agressions du milieu extérieur comme, par exemple, la protection contre les agressions physiques telles que l'abrasion ;

- assure la résistance aux agressions chimiques modérées telles que celles des produits irritants (acides faibles...).

L'absorption s'effectue par les pores de la peau qui sélectionnent surtout les substances liposolubles, c'est-à-dire solubles dans les graisses.

Dès qu'elles ont pénétré, ces substances xénobiotiques se trouvent à proximité du réseau sanguin capillaire par lequel elles sont ensuite transportées dans l'organisme grâce à la circulation générale.

La minceur des parois capillaires explique aussi la facilité et la rapidité avec lesquelles le produit xénobiotique se retrouve dans la circulation sanguine.

2. *Les produits irritants pour la peau* [7, 8, 11, 14, 15, 22]

Parmi les produits chimiques qui lors d'un contact avec la peau provoqueront une agression toxique, il faut distinguer :

- les produits irritants,
- les produits allergisants (ou sensibilisants),
- les produits cancérogènes,
- les produits phototoxiques.

En 1977, une étude américaine réalisée en Californie avait mis en évidence que les maladies de la peau représentaient 40 % des maladies professionnelles rapportées et que, parmi les maladies de la peau, 92,5 % étaient dues à une *dermatite* de contact soit allergique soit d'irritation simple [7].

2.1. L'irritation cutanée : définition

Par le terme d'*irritants cutanés*, on désigne généralement des substances chimiques qui produisent une *réaction inflammatoire cutanée locale*, appelée *dermite* ou *dermatite* et ceci par action directe sur la peau sans l'intervention d'un mécanisme immunologique.

L'irritation de la peau est importante ; elle représente environ 80 % de l'ensemble des *dermatites de contact* reconnues cliniquement chez l'Homme.

Les produits irritants sont donc des *toxiques directs*, c'est-à-dire des produits doués d'une très grande réactivité chimique qui agissent directement sur l'organisme sans qu'aucune transformation métabolique soit nécessaire.

On peut classer les produits irritants en deux catégories :

- les *irritants primaires* qui exercent une action uniquement locale chez la plupart des sujets ; ils provoquent des lésions d'aspect similaire dont l'importance dépend en général de la nature du produit, de sa concentration et du temps de contact,

- les *irritants secondaires* qui exercent, en plus de l'action locale, une action sur l'organisme entier dénommée *toxicité systémique*, car transmise par la circulation sanguine qui irrigue la majorité des tissus.

Il est habituel de distinguer 2 types d'irritation cutanée :

- *l'irritation aiguë* qui consiste en une *réponse inflammatoire* locale réversible de la peau normale à une agression causée par une seule et unique application d'un produit chimique sans participation d'un processus immunologique,

- *l'irritation cumulative* qui est une irritation réversible qui résulte d'expositions répétées ou continues à une substance qui n'est pas capable par elle-même de produire une irritation aiguë.

Il faudra aussi distinguer :

- la *corrosion* qui est *une action chimique directe sur la peau normale* qui correspond à la désintégration et à la destruction irréversible du site de contact. Le phénomène corrosif se manifeste par une *ulcération* et une *nécrose*,

- la *photoirritation* (ou phototoxicité) qui est une *irritation cutanée résultant d'une transformation sous l'action de radiations lumineuses de la structure du xénobiotique* qui devient alors capable de réagir avec les constituants cellulaires de la peau.

2.2. Les effets des produits irritants

Sur la peau, l'effet des produits irritants pourra aller d'un simple *érythème* ou *brûlure chimique* jusqu'à de véritables *nécroses*, par exemple avec les substances corrosives.

La *dermatite de contact* par irritation est un terme qui regroupe différents types de changement intervenant au niveau de la peau tels que les brûlures, l'érythème, le purpura, les ampoules, l'eczéma, des érosions, une hyperkératose, des pustules et mêmes des réactions non inflammatoires telles que la sécheresse et la rugosité.

2.3. Les facteurs influençant le pouvoir corrosif ou irritant

Les facteurs influençant la réponse d'un individu à un produit chimique corrosif ou irritant sont dus :

- au produit lui-même surtout dans le cas des composés corrosifs,

- au sujet lui-même et ceci en particulier vis-à-vis des produits irritants.

La gravité des lésions dépend de plusieurs facteurs :
- la nature du produit chimique,
- sa concentration,
- le temps de contact,
- le lieu de contact,
- la résistance individuelle.

2.3.1. Nature du produit chimique

Selon le produit chimique plusieurs paramètres peuvent intervenir :

A - La réactivité du produit chimique

En règle générale un produit doué d'une grande réactivité chimique sera très agressif pour les organismes vivants.

Cette réactivité vis-à-vis des constituants biologiques pourra être de nature très variable et sera, par exemple, liée :

- à l'acidité ou à la basicité, c'est-à-dire liée au degré de dissociation de sa fonction ionisable,
- au pouvoir oxydant ou réducteur, ce qui correspond au potentiel d'oxydo-réduction,
- au pouvoir déshydratant, c'est-à-dire la capacité d'éliminer dans une structure chimique donnée les éléments de l'eau (réaction de déshydratation),
- au pouvoir alkylant, donc à la possibilité de greffer sur ces biomolécules un xénobiotique soit tel quel, soit après activation métabolique,
- à l'affinité pour les lipides cellulaires,
- etc.

B - L'état physico-chimique

Les liquides, les gaz et les solides sont susceptibles de produire des effets corrosifs ou irritants.

La plupart des composés liquides attaquent immédiatement les tissus (bases minérales fortes, oxydants...) mais certains comme les *hydracides en solution concentrée* (HCl, HBr, HI, HF) agissent plus lentement, ce qui laisse le temps en cas de projection d'effectuer un lavage abondant à l'eau et d'éviter ainsi une attaque en profondeur.

Les gaz, vapeurs et les aérosols microparticulaires (< 5 µm) interviennent surtout au niveau des muqueuses oculaires et respiratoires.

Certains gaz très agressifs comme l'*ypérite* (moutarde au soufre), utilisé parfois en laboratoire, attaquent la peau après des temps de latence variables (de 30 minutes à 3 heures) et produisent des éruptions cutanées graves (gaz vésicants).

Généralement, les solides réagissent plus lentement sur les tissus.

Néanmoins certains composés solides sont particulièrement dangereux pour la peau et les muqueuses, par exemple le *phosphore blanc* qui en s'enflammant spontanément à l'air entraîne des nécroses graves des tissus contaminés.

Par suite de leur grande affinité pour l'eau parfois abondante sur la peau (sueur), les agents déshydratants solides comme l'*anhydride phosphorique* peuvent provoquer des brûlures cutanées, s'ils rentrent en contact avec la peau.

Il en est de même pour certains *hydrures* solides utilisés comme réducteurs en synthèse (aluminohydrure de lithium).

2.3.2. La concentration du produit

Généralement le pouvoir corrosif ou irritant d'un produit chimique dépend de sa concentration.

Une étude expérimentale réalisée par l'INRS [4] sur la peau de Lapin a confirmé que les acides minéraux et les bases minérales à fortes concentrations sont des irritants primaires à action corrosive c'est-à-dire à action destructrice tissulaire. Ces effets s'atténuent avec la dilution et pour des concentrations N/10 avec les *acides chlorhydrique* et *sulfurique* ou avec l'*ammonique*, le pouvoir irritant devient négligeable. Il en est de même pour des concentrations plus faibles (N/20) de soude ou de potasse.

Un cas particulier est celui de l'*acide fluorhydrique* (HF), l'acide le plus dangereux pour la santé et qu'il faudra manipuler avec un maximum de précaution. Des concentrations supérieures à 60 % entraînent immédiatement des brûlures intenses et profondes qui ne guérissent que très lentement. Une intoxication mortelle a été décrite lors d'une contamination cutanée touchant 2,5 % de la surface corporelle, car l'acide fluorhydrique présente une toxicité spécifique redoutable. En effet, à l'action corrosive de l'acide s'ajoute une intoxication systémique grave due à la précipitation du calcium intracellulaire sous forme de fluor insoluble et à des blocages enzymatiques vitaux. Les concentrations inférieures à 50 % en HF sont essentiellement irritantes. Il faut remarquer que l'acide fluorhydrique, même en milieu dilué, est peu dissocié. Par contact prolongé avec la peau, il va traverser progressivement les différentes couches cutanées et, en se dissociant peu à peu, va provoquer de profondes ulcérations. Il va ainsi pouvoir atteindre l'os entraînant une fluorose douloureuse et très handicapante [4].

En mélange, certains composés sont beaucoup plus irritants que les produits pris isolément. Ainsi le mélange chloroforme-méthanol utilisé pour extraire des produits naturels est beaucoup plus irritant que ces deux solvants employés séparément.

2.3.3. Le temps de contact du produit

La gravité des lésions cutanées ou oculaires dépend très souvent du temps de contact avec le produit agressif.

Les *bases minérales fortes* comme la *soude* ou la *potasse* agissent immédiatement surtout au niveau des yeux ce qui justifie l'intervention immédiate et prolongée (15 minutes minimum) par lavage aqueux abondant en cas de projection oculaire.

Par contre, les *acides minéraux forts* comme l'*acide chlorhydrique* concentré ou l'*acide sulfurique* concentré interviennent sur les tissus cutanés ou les yeux avec un léger retard. Il en est de même avec l'*ammoniaque*, les *amines aliphatiques* de faible poids moléculaire, les *isocyanates* comme l'*isocyanate de méthyle*.

Par exemple, le temps de contact nécessaire pour produire une ampoule avec une solution à 50 % d'*hydroxyde d'ammonium* (ammoniaque) sera de 5,3 minutes pour la face, 9,0 minutes pour le dos et 13,0 minutes pour l'avant bras [5].

2.3.4. Le lieu de contact

L'intensité de l'irritation dépend essentiellement de l'épaisseur de la couche cornée, donc le pouvoir irritant sera différent suivant la région du corps qui est exposée.

2.3.5. La résistance individuelle

Parmi les êtres humains, il existe des différences individuelles dans la résistance à l'agression des produits chimiques qui sont dues à :

- la pigmentation de la peau : on admet généralement que les blonds, les roux et les albinos ont une sensibilité plus grande aux irritants et on observe des différences dues à la couleur de la peau,
- l'âge et au sexe : les femmes seraient plus sensibles aux irritants ainsi que les personnes âgées de plus de 65 ans,
- l'hygiène,
- les traitements médicaux,

- la présence de lésions au niveau de la peau : la peau est beaucoup plus sensible aux irritants si elle est préalablement lésée, par exemple dans le cas de dermatoses chroniques (psoriasis, eczéma allergique...).

2.4. Mécanismes d'action [12, 17, 23, 24, 25, 26]

Les mécanismes biochimiques impliqués dans le phénomène d'irritation ne sont pas très bien caractérisés.

L'irritation correspondrait à deux mécanismes principaux :

Le premier est une *corrosion* avec altération des biomembranes et mort cellulaire.

Le second correspond à un relargage de *messagers chimiques* par les cellules agressées qui ne meurent pas obligatoirement. Les messagers les mieux caractérisés sont des *médiateurs de l'inflammation (figure 2)*.

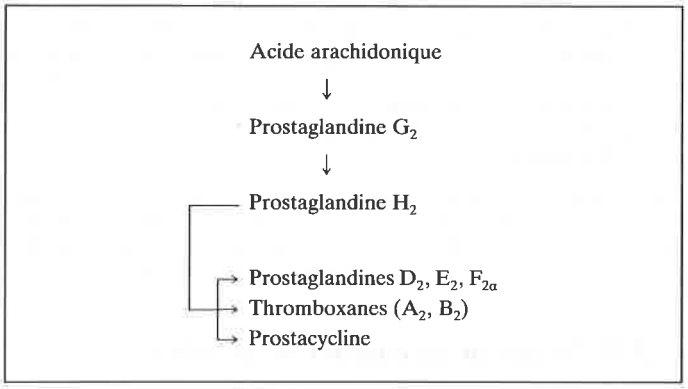


FIGURE 2. - *Cascade de l'acide arachidonique.*

Dans le cas du premier mécanisme, les produits chimiques (qui sont alors des irritants primaires) montrent une très grande diversité de réaction qui dépend de leur structure chimique, de leurs poids moléculaire, de leur polarité et de leur capacité de liaison. En conséquence, ils peuvent réagir avec les composants cellulaires de la peau de différentes façons et provoquer diverses lésions. Les lésions qui apparaissent peuvent être une *dénaturation des kératines* de l'épiderme, l'enlèvement des lipides de la surface et des substances retenant l'eau, des atteintes au niveau des membranes cellulaires et/ou des effets cytotoxiques directs [26].

Les modifications histologiques qui accompagnent ces dommages ont été largement étudiées et il y a quelque évidence pour suggérer que ces modifications varient selon le mode d'action des irritants.

Par exemple, il a pu être mis en évidence [25] que l'*acide nonanoïque* (acide carboxylique en C 10) cause des modifications dans les kératinocytes de l'épiderme supérieur. Les examens en microscopie électronique d'ultrastructures montrent des agrégats denses de filaments de kératine dans le cytoplasme ce qui suggère une kératinisation prématurée.

Dans le cas du deuxième mécanisme, certains métabolites de l'acide arachidonique (acide gras tétraénique en C 20, constituant l'essentiel des phospolipides membranaires) pourraient avoir un rôle significatif dans le développement des lésions inflammatoires.

Ces métabolites peuvent être libérés par des cellules qui se trouvent dans la peau : les kératinocytes, les macrophages, les mastocytes, les fibroblastes, les cellules de l'endothélium vasculaire. Diverses cellules sanguines peuvent aussi intervenir : ce sont les neutrophiles, les éosinophiles, les lymphocytes, les monocytes et les plaquettes.

Un certain nombre d'études ont mis en évidence la participation des *prostaglandines* dans la pathogénèse des dermatites de contact [12, 23, 24].

Les résultats obtenus restent encore assez incertains et sujets à controverse. Il y a modification du métabolisme de l'acide arachidonique au niveau de la peau (avec des modifications du taux de l'acide arachidonique, des PGD_2, des PGE_2), mais le mécanisme exact reste à démontrer.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il apparaît que les produits chimiques peuvent entraîner des irritations au niveau de la peau par différents mécanismes, imparfaitement caractérisés [25].

3. Les méthodes d'évaluation du pouvoir irritant sur la peau

La première difficulté réside dans la définition de ce qu'est un produit non irritant étant donné que tous les produits ont un pouvoir potentiel d'irritation.

La deuxième difficulté résulte du fait que chaque espèce animale a un profil d'irritation différent, par exemple le Chien est sans réaction en présence de la majorité des irritants cutanés.

L'animal le plus utilisé pour évaluer le pouvoir irritant d'un produit chimique est le Lapin, en prenant en compte que la peau de Lapin est plus facilement irritée que la peau humaine dans les mêmes conditions.

Ce modèle animal confère donc l'avantage d'offrir une grande sensibilité, malheureusement la difficulté provient du fait qu'il sera très difficile avec le Lapin de différencier les produits légèrement irritants, des produits modérément irritants.

La méthode suivie est celle mise au point par Draize [2].

Le produit à tester est appliqué pendant 24 heures sur la peau rasée, indemne ou abrasée du Lapin généralement sous pansement occlusif.

Les résultats sont observés 24, 48 et 72 heures plus tard et il est recherché l'apparition d'érythème (rougeur), d'escarre (nécrose) et la formation d'œdème (gonflement tissulaire).

Une échelle spécifique de cotation des lésions cutanées permet de graduer ces lésions en notes. Les notes obtenues sur les zones saines ou abrasées aux 24e et 72e heures servent à calculer l'*indice d'irritation cutanée primaire* (IICP) qui est utilisé dans l'interprétation du pouvoir irritant du produit étudié.

Cette estimation se fait selon la notation suivante :

Valeur de IICP comprise entre :

0 et 2 → pouvoir irritant léger,

2 et 5 → pouvoir irritant moyen,

5 et 8 → pouvoir irritant sévère.

Par suite des problèmes éthiques liés à l'utilisation du modèle animal, actuellement des méthodes dites "alternatives" sont mises au point pour remplacer le Lapin dans ce type de test.

Pour l'irritation, les organes explantés, les cultures de cellules en monocouches et l'œuf de poule embryonné sont en cours d'évaluation. La peau reconstruite semble aussi intéressante, mais des recherches sont encore nécessaires pour trouver de réelles techniques de substitution.

4. Le cas particulier de l'œil

4.1. L'irritation oculaire

Parmi les accidents de laboratoire, ceux touchant les yeux sont les plus fréquents et aussi les plus graves.

Au niveau de l'œil, élément le plus vulnérable des organes sensoriels, la peau est transparente et a une structure particulière *(figure 3)*.

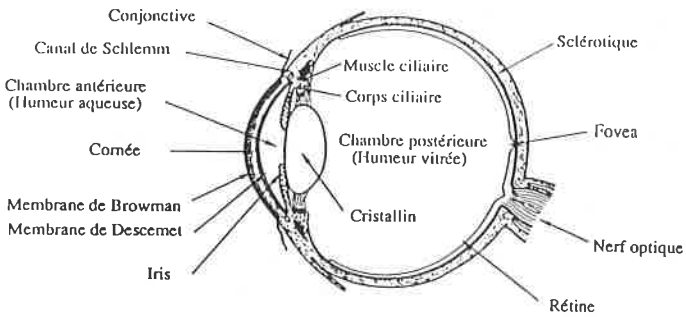


FIGURE 3. - *Schéma de l'œil.*

La *cornée*, composée de 5 couches (qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur l'*épithélium*, la *membrane de Bowman*, le *stroma cornéen*, la *membrane de Descemet*, l'*endothélium*) bien différenciées, est la première concernée par l'irritation. Quand la cornée réagit au contact d'un produit chimique, elle passe de claire à un aspect trouble laiteux. Cette altération peut conduire à un défaut de la vision si la zone blessée est large. Quand elle est irritée, la cornée peut aussi s'épaissir.

Quand l'*iris* est irrité, il perd la capacité de se dilater et de se contracter quand l'intensité lumineuse change.

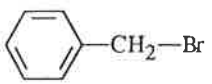
Les produits chimiques rentrant en contact avec l'œil peuvent aussi causer la précipitation des protéines dans la partie antérieure de l'œil et provoquer des dommages du cristallin *(tableau I)*.

TABLEAU I. - *Effets de certains produits chimiques sur l'œil (d'après J.A. Hayes* in *Systemic Responses to Toxic Agents* [8]*)*.

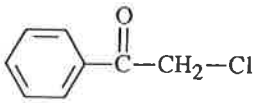
Site de la lésion	Type d'action	Produit chimique
Cornée	Dépôt cornéen	Chlorpromazine
Cristallin	Cataracte	Busulfan Naphthalène 2,4-Dinitrophénol Diquat
Rétine		Phénothiazine Iodoacétates alcalins Chloroquine Dithizone Tétracycline Agents chélatants
Nerf optique	Cécité	Sulfure de carbone Méthanol Chloramphénicol

En cas de projection dans les yeux, de nombreux paramètres (nature chimique du produit, état physique, concentration, température...) vont influencer le degré de gravité de l'atteinte oculaire parallèlement à sa localisation [19, 20, 21].

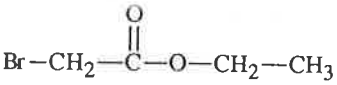
Un produit irritant peut entraîner un larmoiement important : c'est le cas des *produits lacrymogènes* suivants :



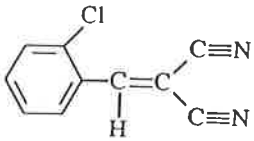
Bromure de benzyle



Chloroacétophénone



Bromoacétate d'éthyle



Ortho-chlorobenzalmalonitrile

Beaucoup de composés lacrymogènes présentent dans leur structure un atome d'halogène en α d'une fonction activante, par exemple :

- les halogénures de benzyle (chlorure et bromure de benzyle),
- les α-halocétones (chloroacétones, bromoacétophénone),
- les α-haloesters (bromo- ou iodo-acétates),
- les α-chloronitroalcanes (chloropicrine...),
- les α-halonitriles...

Certains produits lacrymogènes peuvent conduire à une cécité, soit temporaire comme dans le cas de l'*isocyanate de méthyle* [18], soit définitive par exemple avec le *tétroxyde d'osmium* comme cela sera décrit ultérieurement.

Les *bases minérales fortes* (soude, potasse...) *sont particulièrement dangereuses :* une seule goutte de ces produits peut entraîner, s'il n'y a pas intervention rapide, la perte définitive de l'œil.

Les *bases fortes* catalysent l'hydrolyse des constituants cellulaires (lipides, protéines...) attaquant en profondeur les tissus ce qui peut entraîner une nécrose tissulaire très grave pouvant aboutir à la destruction de l'œil.

Les *acides forts*, quant à eux, provoquent une précipitation des protéines cellulaires ce qui ralentit momentanément la pénétration du produit. C'est pourquoi, les acides peuvent être considérés dans la plupart des cas comme étant moins agressifs pour les yeux que les produits basiques.

Les *solvants* agissent en se dissolvant dans les couches lipidiques des membranes, par exemple des *solvants halogénés* comme le *chlorure de méthylène* (dichlorométhane) ou le *chloroforme* peuvent entraîner des atteintes inflammatoires graves de la cornée.

4.2. Les méthodes d'évaluation du pouvoir irritant oculaire [2, 6]

L'évaluation de l'irritation oculaire d'un produit chimique est déterminée depuis de nombreuses années par le *test de Draize* sur l'œil de Lapin.

Dans cette méthode, le produit à tester est instillé dans le sac inférieur de la conjonctive de l'œil du Lapin. Une réponse oculaire est évaluée par l'observation de l'œil pendant une période de 21 heures après traitement. L'autre œil, non traité, constitue le témoin. La méthode d'évaluation de Draize subdivise l'effet global en trois composantes distinctes (altérations de la cornée, de l'iris et de la conjonctive) et l'ampleur de ces effets est graduée.

De cette façon, l'échelle de notation "Draize" s'est développée et a depuis procuré les bases d'évaluation des effets oculaires.

Diverses instances de réglementation ont adopté et modifié la méthode fondamentale de Draize pour l'évaluation du risque potentiel, au niveau de l'œil, des produits chimiques dont les cosmétiques et les produits ménagers. La publication de la directive OCDE pour le test TG-405 a permis l'harmonisation des différentes méthodes actuelles d'essais oculaires.

De nombreuses critiques du test de Draize ont été exprimées ces dernières années. Elles concernent essentiellement la méthodologie, la pertinence pour l'Homme et l'éthique. L'aptitude du test de Draize, sur le Lapin, à prédire un risque oculaire pour l'Homme a été critiquée du fait des différences biologiques entre espèces et du volume utilisé dans le test. Le test sur l'œil du

Lapin surestime le risque oculaire pour l'Homme, mais il est utile pour démontrer l'absence d'un risque oculaire. En raison des critiques du test de Draize, diverses approches pour l'évaluation du pouvoir irritant oculaire des produits chimiques ont été proposées parmi lesquelles les méthodes in vitro.

Ces méthodes dites aussi *"méthodes alternatives"* sont :

- les *cultures cellulaires* (fibroblastes hépatiques, cellules cornéennes... d'origine humaine ou animale),
- les *cultures d'organes* (yeux énucléés, cornée isolée, iléon isolé de Lapin),
- le *test sur la membrane chorioallantoïque d'un œuf fécondé de Poule.*

2e partie : Principaux produits corrosifs et irritants pour la peau et l'œil

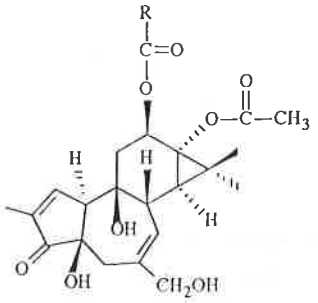
5. Principaux produits corrosifs et irritants pour la peau et l'œil

Un classement basé sur la réactivité chimique permet de regrouper les produits corrosifs et irritants pour la peau et les yeux en sept grandes catégories :

- les acides forts et leurs dérivés,
- les bases fortes et leurs dérivés,
- les agents oxydants,
- les agents réducteurs,
- les agents alkylants,
- les solvants,
- les détergents.

Certains produits corrosifs comme les phénols ne rentrent pas dans ces catégories et seront traités à part.

Nous ne prendrons pas ici en compte dans cette classification, des irritants puissants comme les *esters de phorbol*, très utilisés dans les laboratoires de biologie comme promoteurs de cancérogénèse.



Type d'esters de phorbol

5.1. Les acides forts et leurs dérivés

On peut classer dans cette catégorie :

- les *acides minéraux forts*,
- les *acides organiques forts*, leurs *anhydrides*, leurs *halogénures*, les *peracides organiques* et les *peranhydriques* correspondants,
- les *halogénures* et les *oxyhalogénures des composés minéraux*,
- les *halogènes*.

5.1.1. Les acides minéraux forts,

Les plus couramment utilisés en laboratoire sont :

- l'acide chlorhydrique : HCl,
- l'acide sulfurique : H_2SO_4,
- l'acide nitrique : HNO_3,
- l'acide perchlorique : $HClO_4$.

Acide fluorhydrique (HF)

Moins fréquemment mis en œuvre, doit être manipulé avec des précautions renforcées par suite de sa toxicité redoutable comme cela a été décrit précédemment.

Acide sulfurique (H_2SO_4)

En laboratoire, on trouve l'acide sulfurique sous diverses formes :

- l'*acide sulfurique fumant* ou *oléum*, correspond à une solution de *trioxyde de soufre :* SO_3 (anhydride sulfurique) dans l'*acide sulfurique anhydre* et renferme surtout de l'*acide pyrosulfurique* $H_2S_2O_7$,
- l'*acide sulfurique pur*, liquide sirupeux correspondant à l'acide sulfurique anhydre,
- des *solutions aqueuses d'acide sulfurique* à diverses concentrations.

La principale propriété de l'acide sulfurique concentré est son affinité pour l'eau ce qui en fait un déshydratant puissant. Cette réaction est exothermique, parfois explosive.

Ainsi, il déshydrate les sucres et les autres composés organiques hydroxylés (alcools...) souvent à l'état de carbone élémentaire *(schéma 1)*.

$$C_nH_{2n}O_n + H_2SO_4 \rightarrow nC + 2\ H_2SO_4,nH_2O$$

SCHÉMA 1. - *Action de l'acide sulfurique concentré sur les sucres.*

L'acide sulfurique concentré réagit aussi comme un *oxydant* et peut transformer le carbone élémentaire en dioxyde de carbone (CO_2) avec formation de dioxyde de soufre (SO_2) gaz très irritant *(schéma 2)*.

$$C + 2\ H_2SO_4 \rightarrow CO_2 + 2\ SO_2 + 2\ H_2O$$

SCHÉMA 2. - *Oxydation du carbone par l'acide sulfurique.*

Au niveau de la peau, l'acide sulfurique anhydre provoque une grave brûlure chimique due à une déshydratation brutale avec fort dégagement de chaleur. Les solutions concentrées d'acide sulfurique (pH > 1,5) sont aussi très agressives pour la peau et les muqueuses oculaires. Au niveau cutané si la décontamination n'est pas rapidement réalisée, la lésion brunit et évolue vers une escarre noirâtre (présence de carbone) très douloureuse. La cicatrisation est souvent lente et peut être à l'origine de gênes fonctionnelles plus ou moins handicapantes.

Acide nitrique (HNO_3)

L'acide nitrique se présente sous différentes formes :

- l'*acide nitrique fumant* correspond à une solution concentrée d'acide nitrique contenant du dioxyde d'azote (NO_2) qui colore la solution en jaune,
- les *solutions aqueuses d'acide nitrique* commercialisées ont des concentrations qui s'échelonnent de 58 à 99 % (en poids).

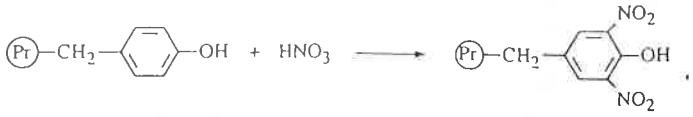
L'*acide nitrique est un agent de nitration puissant* en particulier pour les composés organiques aromatiques. Ses solutions

concentrées sont aussi très oxydantes, mais cette capacité devient négligeable pour des concentrations inférieures à 2 M.

L'acide nitrique concentré est un corrosif puissant qui attaque la peau plus rapidement que les autres acides minéraux (HCl, H_2SO_4...).

Il colore rapidement la peau en jaune brun. Cette coloration est surtout due à la *nitration des acides aminés aromatiques* (phénylalanine, tyrosine) ou hétérocycliques (tryptophane), constituants des protéines des cellules cutanées.

Une réaction colorée de caractérisation des protéines dite *réaction xanthoprotéique* consiste à chauffer doucement la protéine avec de l'acide nitrique concentré. La coloration jaune formée vire à l'orangé par saturation avec de l'ammoniaque. Cette réaction est due à la nitration des noyaux aromatiques des acides aminés aréniques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane). Ainsi la *tyrosine* se nitre facilement en formant une *2,6-dinitrotyrosine* jaune dont les sels d'ammonium sont colorés en orangé intense *(schéma 3)*.



Protéine à tyrosine — 2,6-Dinitrotyrosyl-protéine

SCHÉMA 3. - *Action de l'acide nitrique sur la tyrosine d'une protéine.*

Pour le nettoyage de la verrerie de laboratoire, on utilise parfois l'*eau régale* (mélange 3:1 HCl C° + HNO_3 C°) oxydant puissant, très corrosif qui renferme du *chlorure de nitrosyle* (ClNO), irritant volatil très dangereux *(schéma 4)*.

$$3\ HCl + HNO_3 \rightarrow 2\ H_2O + Cl_2 + Cl\text{-}N{=}O$$

SCHÉMA 4. - *Formation de l'eau régale.*

Certains autres acides minéraux sont aussi des puissants agents corrosifs pour la peau et les muqueuses. C'est le cas de l'*acide chlorosulfurique* ($ClSO_3H$), qui provoque au contact de la peau des brûlures sévères dues à son hydrolyse rapide *(schéma 5)*.

$$Cl{-}SO_3H + 2\ H_2O \rightarrow HCl + H_2SO_4$$

SCHÉMA 5. - *Hydrolyse de l'acide chlorosulfurique.*

Selon la concentration de ses solutions commerciales (de 35 à 85 % en poids de H_3PO_4) et du temps de contact, l'agressivité de l'*acide phosphorique* vis-à-vis de la peau et des yeux va d'un effet corrosif marqué à une irritation modérée.

De même, les contaminations cutanées et oculaires par de l'*acide perchlorique* ($HClO_4$) produisent des brûlures chimiques de gravité variable selon la concentration de la solution et le temps de contact.

Les acides minéraux seulement irritants sont en général des acides faibles. A titre d'exemple, l'*acide borique* (H_3BO_3) est un irritant faible pour la peau, modéré pour les yeux. Son usage classique pour neutraliser des brûlures chimiques par les bases fortes est déconseillé surtout si la peau est lésée, ce qui favorise beaucoup sa pénétration dans l'organisme et peut entraîner une intoxication systémique (effets neurotoxiques) surtout grave chez l'enfant.

5.1.2. Les acides organiques forts et leurs dérivés

Les premiers termes des acides organiques aliphatiques comme l'*acide formique* ($H{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}OH$) et dans une moindre mesure l'*acide acétique* ($CH_3{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}OH$) produisent des lésions caustiques locales sévères si une décontamination n'est pas rapidement menée. En particulier les atteintes oculaires peuvent être graves avec opacification définitive de la cornée.

Dans la série des acides haloacétiques, le pouvoir corrosif est corrélé avec la facilité de dissociation de ces acides donc au pH comme l'indique le *tableau II*.

TABLEAU II. - *Relation entre l'acidité et le pouvoir corrosif des acides chloroacétiques.*

Acides	$CH_3{-}COOH$	$Cl{-}CH_2{-}COOH$	$(Cl)_2CH{-}COOH$	$(Cl)_3C{-}COOH$
pKa	4,76	2,87	1,25	0,66
Effet corrosif	+	++	+++	+++

+++ Fortement corrosif.
++ Moyennement corrosif.
+ Faiblement corrosif.

Ainsi, l'*acide trichloroacétique* ($Cl_3C{-}COOH$) est un acide fort dont le pouvoir corrosif sur la peau et les yeux est similaire à celui de l'acide chlorhydrique N.

L'effet inducteur (-I) des atomes de chlore situés en α de la fonction carboxyle favorise le départ du proton comme l'indique le *schéma 6*.

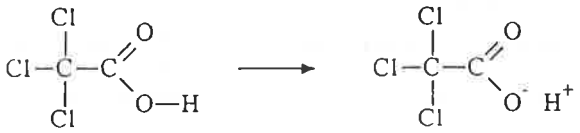


SCHÉMA 6. - *Dissociation de l'acide trichloroacétique.*

L'*acide trifluoroacétique* ($F_3C{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}OH$), fréquemment utilisé en laboratoire, est un acide fort très agressif qui précipite rapidement les protéines.

Les *anhydrides* $R_1{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}R_2$ et surtout les *halogénures d'acide* $R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}X$ (X = Cl, Br, I) sont des produits très agressifs pour la peau et les muqueuses en particulier pour les yeux (conjonctivite, atteinte de la cornée).

Un cas particulier est celui des peracides $R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O{-}O{-}H$ et des *peranhydrides*, $R_1{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}R_2$, dérivés de l'*eau oxygénée* qui, en plus de leur pouvoir irritant lié à leur capacité à libérer l'acide carboxylique correspondant, sont aussi des agents oxydants puissants.

Ainsi l'*acide peracétique* $CH_3{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O{-}O{-}H$ et l'*acide trifluoroperacétique* $CF_3{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O{-}O{-}H$ sont des produits instables très agressifs pour la peau et les muqueuses.

De plus, l'acide peracétique, comme beaucoup de dérivés de l'eau oxygénée, est un promoteur de cancérogénèse dont l'effet à long terme ne doit pas être négligé.

5.1.3. Les halogénures et oxyhalogénures des composés minéraux

Les *halogénures de bore* (BF_3, BCl_3, BBr_3), *d'aluminium* ($AlCl_3$...), *de fer* ($FeCl_3$...), *de zinc* ($ZnCl_2$...), *d'étain* ($SnCl_4$...), *de titane* ($TiCl_4$...), *d'antimoine* ($SbCl_5$, $SbCl_3$...), *de silicium* ($SiCl_4$...), *de soufre* (SCl_2...), *de phosphore* (PCl_3, PCl_5...), etc. sont en général des produits fortement irritants et parfois même très corrosifs.

Par hydrolyse, ces produits libèrent facilement l'hydracide correspondant comme dans le cas du *chlorure d'aluminium (schéma 7)*.

$$2\ AlCl_3 + 3\ H_2O \rightarrow Al_2Cl_3 + 6\ HCl$$

SCHÉMA 7. - *Hydrolyse du chlorure d'aluminium.*

Les *oxyhalogénures de soufre* ($SOCl_2$, SO_2, Cl_2...) et de *phosphore* ($POCl_3$...), très facilement hydrolysables, sont aussi fortement agressifs.

A titre d'exemple, le *trichlorure de phosphoryle* ($POCl_3$), plus connu sous le nom d'*oxychlorure de phosphore,* s'hydrolyse facilement au contact de l'eau ou de l'humidité atmosphérique en formant des produits acides corrosifs *(schéma 8)*.

$$POCl_3 + 3\ H_2O \rightarrow 3\ HCl + H_3PO_4$$

SCHÉMA 8. - *Hydrolyse du trichlorure de phosphoryle.*

La gravité des brûlures avec $POCl_3$, par contact cutané ou projection oculaire, dépend de la surface atteinte, de la durée du contact et de la concentration du produit. Les lésions oculaires sont très douloureuses et peuvent apparaître après quelques heures de latence, même pour des faibles concentrations en trichlorure de phosphoryle.

L'oxychlorure de sélénium ($SeOCl_2$) qui s'hydrolyse facilement en acide chlorhydrique et *acide sélénieux* est un liquide vésicant provoquant des brûlures de la peau avec nécrose profonde.

5.1.4. Les halogènes

Les quatre *halogènes* courants : *iode* (I_2), *brome* (Br_2), *chlore* (Cl_2) et *fluor* (F_2) sont des composés agressifs pour la peau et les muqueuses avec des degrés variables selon l'élément, sa concentration et son temps de contact.

Ainsi le *brome*, liquide rouge-brun attaque la peau, entraînant des brûlures avec phlyctènes et parfois mêmes des escarres. Son agressivité est due à sa grande réactivité, en particulier il se dissout dans l'eau en donnant une solution acide fortement oxydante renfermant en outre de l'*acide hypobromeux* (HBrO) *(schéma 9)*.

$$Br_2 + H_2O \rightarrow HBr + HBrO$$

SCHÉMA 9. - *Hydrolyse du brome.*

5.2. Les bases fortes et leurs dérivés

Plusieurs classes de composés chimiques sont considérées comme des bases fortes :

- les *bases alcalines* comme la *soude* (NaOH) et la *potasse* (KOH). A ce groupe se rattache l'*ammoniaque* (NH_4OH),
- les *bases alcalino-terreuses* en particulier l'*hydroxyde de calcium* ou *chaux éteinte* [$Ca(OH)_2$], dérivé de l'*oxyde de calcium* ou *chaux vive* (CaO),
- l'*hydrazine* ($H_2N\text{-}NH_2$) et son *hydrate* ($H_2N\text{-}NH_2$, H_2O),
- les premiers termes des *amines aliphatiques* : méthylamines, éthylamines...,
- les *hydroxydes d'ammonium quaternaire* [$(R)_4N^+\ OH^-$].

Par contact avec ces composés basiques, l'importance des lésions caustiques va dépendre de plusieurs paramètres :

- *De la nature chimique des composés*

Ainsi, les bases alcalines (NaOH, KOH, NH_4OH) sont beaucoup plus agressives que les bases dérivées des éléments alcalino-terreux (Ca^{2+}, Ba^{2+}, Mg^{2+}...).

Le pouvoir irritant des amines est lié à la structure chimique de ces composés organiques : les amines aliphatiques de faible poids moléculaire (méthylamines, éthylamines...) sont beaucoup plus agressives que les amines aromatiques (aniline...).

- *De l'état physico-chimique des composés*

Beaucoup de bases fortes sont des liquides, mais certaines à l'état pur sont des solides extrêmement corrosifs comme la soude, la potasse et l'oxyde de calcium (chaux vive).

- *De la concentration*

Plus la concentration des bases fortes est élevée, plus les brûlures sont profondes et étendues.

- *Du temps de contact*

Plus le temps de contact avec la peau et les muqueuses est long, plus les lésions seront sévères : même un contact bref avec une base forte peut produire des brûlures graves.

- *De la localisation de la contamination*

Les bases fortes sont caustiques pour la peau et les muqueuses, mais leur action destructrice est particulièrement grave au niveau des yeux. Contrairement à une idée répandue, la gravité de la brûlure oculaire est souvent plus importante que celle provoquée par la même quantité d'acide.

La projection dans un œil, même d'une seule goutte d'une solution de base forte, va entraîner des ulcérations conjonctivales et cornéennes s'accompagnant fréquemment d'une iritis et parfois d'un glaucome. A terme, des séquelles invalidantes (opacités cornéennes, glaucome, cataracte...) sont classiques.

Les *amines aliphatiques de faible poids moléculaire* comme la *méthylamine* ($CH_3\text{-}NH_2$), l'éthylamine ($CH_3\text{-}CH_2\text{-}NH_2$)... entraînent aussi des brûlures oculaires redoutables. L'irritation prolongée par des vapeurs de ces composés peut conduire à un œdème cornéen avec troubles de la vision.

Le mécanisme précis d'action des bases fortes sur les constituants cellulaires n'a pas été jusqu'à présent étudié en détail mais doit correspondre à une dégradation des protéines, en particulier de la kératine, ainsi qu'à une hydrolyse des lipides constituants les biomembranes cellulaires.

Schématiquement, l'hydrolyse de lipides simples comme les *triglycérides* en présence d'une catalyse basique est rapide et conduit à la libération de glycérol et des acides gras constitutifs que l'on peut isoler sous forme de leurs sels (les sels alcalins sont des savons) *(schéma 10)*.

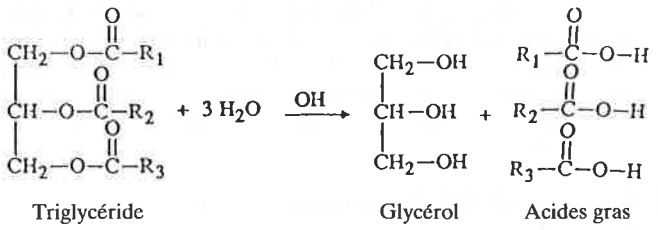


SCHÉMA 10. - *Hydrolyse d'un triglycéride.*

Le mécanisme d'action des amines vis-à-vis des lipides membranaires doit être assez similaire et il est probable qu'il en est de même pour l'hydrazine.

5.3. Les agents oxydants

De nombreux agents oxydants sont très agressifs pour la peau, les yeux et les muqueuses.

Beaucoup d'oxydants sont des produits minéraux, mais quelques composés organiques, en particulier ceux dérivés de l'eau oxygénée (hydroperoxydes, peroxydes, peracides...), sont aussi doués de propriétés oxydantes.

Les principaux agents oxydants agressifs pour les constituants cellulaires peuvent être regroupés dans quatre catégories principales.

5.3.1. Les acides minéraux oxygénés forts

En particulier l'*acide nitrique* décrit précédemment. Dans une moindre mesure l'*acide perchlorique* ($HClO_4$), l'*acide periodique* (HIO_4) et même l'*acide sulfurique* (H_2SO_4) présentent des propriétés oxydantes variables selon les conditions.

5.3.2. Les dérivés de chrome hexavalent (Cr^{6+})

Parmi ces produits très utilisés comme réactifs d'oxydation, on trouve le *trioxyde de chrome* ou *acide chromique* (CrO_3), les *chromates* (CrO_4^{2-}) et les *bichromates* ($Cr_2O_7^{2-}$) alcalins.

Par contact avec la peau, le *trioxyde de chrome* déclenche des brûlures graves. La projection dans les yeux de poussières ou de solutions aqueuses concentrées peut entraîner des lésions sévères de la cornée allant jusqu'à l'opacification.

Le contact répété avec la peau peut conduire soit à des ulcérations profondes à bord net très douloureuses (rossignols) ou non (pigeonneaux), soit à des eczémas souvent récidivants.

Si les *bichromates alcalins*, comme le *bichromate de potassium* constituant du *mélange sulfochromique*, sont aussi corrosifs que le trioxyde de chrome, les *chromates alcalins* sont moins agressifs surtout au niveau oculaire.

Tous les dérivés du chrome hexavalent sont très allergisants et peuvent être responsables de dermites allergiques difficiles à traiter.

Par ailleurs, les composés du chrome hexavalent sont mutagènes et peuvent à long terme conduire à des processus tumoraux surtout au niveau broncho-pulmonaire. Pour ces différentes raisons *l'usage du mélange sulfochromique pour nettoyer la vaisselle de laboratoire doit être totalement proscrit*, des solutions de remplacement sont applicables [20].

Le mécanisme d'action des composés hexavalents du chrome, qui sont métabolisés dans l'organisme par réduction sous forme de dérivés trivalents du chrome (Cr^{3+}), reste à préciser.

5.3.3. Le peroxyde d'hydrogène et ses dérivés

Le *peroxyde d'hydrogène* (H_2O_2) ou *eau oxygénée* est un oxydant puissant à l'état pur. Il est surtout utilisé sous forme de solutions aqueuses : ainsi, la solution officinale dite à 10 volumes contient environ 3 % en poids de peroxyde d'hydrogène.

A forte concentration, le peroxyde d'hydrogène est un irritant pour la peau et les yeux. Un contact très bref avec la peau ne provoque en général qu'une sensation de brûlure avec un blanchiment passager des téguments due à une ischémie locale produite par les bulles d'oxygène libérées lors de la décomposition du peroxyde d'hydrogène. Si le contact se prolonge, surtout avec des solutions dont la concentration dépasse 35 %, des phlyctènes apparaissent.

Les expositions répétées à des vapeurs de peroxyde d'hydrogène peuvent conduire à des plaques pigmentaires cutanées jaunâtres associées à une décoloration des cheveux. Parmi les composés minéraux dérivés de l'eau oxygénée, les *peroxydisulfates* ou *persulfates* comme le *persulfate d'ammonium* $(NH_4)_2S_4O_8$ sont des produits irritants cutanés.

Les dérivés organiques du peroxyde d'hydrogène comme les *hydroperoxydes* $R-O-O-H$, *peroxydes* $R_1-O-O-R_2$, les *peracides* $R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-O-H$, *peranhydrides* $R_1-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_2$, les *peresters* $R_1-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-O-R_2$ sont, en général, des composés irritants de la peau et des yeux.

Le peroxyde d'hydrogène et ses dérivés (les hydroperoxydes, les peracides, etc.) sont des oxydants des constituants cellulaires en particulier des protéines. Cette oxydation qui semble toucher plus particulièrement les fonctions soufrées (méthionine) pourrait être impliquée dans le mécanisme d'action cytotoxique de ces composés.

D'autre part, le peroxyde d'hydrogène et certains de ses dérivés (hydroperoxyde de terbutyle, acide peracétique, peroxyde de dibenzoyle...) sont des promoteurs de cancérogénèse et, si leurs effets à long terme restent à préciser, ils doivent être néanmoins manipulés avec précaution.

5.3.4. Le permanganate de potassium

Le *permanganate de potassium* ($KMnO_4$) est très utilisé en laboratoire comme réactif oxydant puissant (en milieu acide ou basique). En milieu sulfurique, le permanganate de potassium est proposé comme solution de remplacement du mélange sulfochromique pour le nettoyage de la verrerie car, au contraire des sels hexavalents de chrome, les permanganates alcalins ne sont ni allergisants ni cancérogènes. A une concentration supérieure à 1 %, les solutions aqueuses de $KMnO_4$ peuvent provoquer des brûlures cutanées. A forte concentration, le permanganate de potassium détruit les tissus et les muqueuses et peut provoquer la mort en cas d'absorption orale.

5.3.5. Le tétroxyde d'osmium

Le *tétroxyde d'osmium* (OsO_4) ou *acide osmique* est un réactif oxydant utilisé en synthèse organique et comme fixateur en histologie. C'est un composé volatil d'odeur déplaisante (osme = odeur). Son contact avec la peau colore celle-ci en noir et conduit à une dermatose évoluant parfois vers une ulcération. Mais c'est surtout un irritant redoutable pour les yeux. Le simple contact avec même des traces de tétroxyde d'osmium occasionne une irritation intense qui provoque des larmoiements traduisant une conjonctivite. Ensuite apparaît une sensation de brûlure avec vision de halo qui peut évoluer vers la cécité.

Le mécanisme d'action du tétroxyde d'osmium doit s'apparenter à sa forte affinité pour les composés insaturés, tout spécialement vis-à-vis des lipides insaturés, principaux constituant des biomembranes cellulaires.

En effet, *l'action oxydante du tétroxyde d'osmium intervient surtout sur les doubles liaisons des composés éthyléniques*. Elle correspond à une cis-addition électrophile stéréospécifique avec formation d'un ester cyclique osmique, hydrolysable en cis-diol.

L'apparition d'une coloration noire par contact cutané avec le tétroxyde d'osmium pourrait être due à la réduction de l'ester osmique avec libération de dioxyde d'osmium (OsO_2) noir et ceci en présence de composés soufrés comme le glutathion *(schéma 11)*.

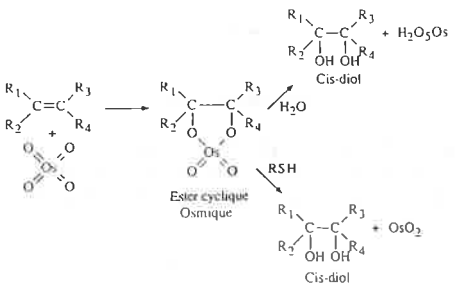


SCHÉMA 11. - *Action du tétroxyde d'osmium sur une double liaison.*

L'oxydation des composés éthyléniques par le permanganate de potassium en milieu dilué procède aussi par un mécanisme de cis-addition de ce type.

Il en est de même pour le *tétroxyde de ruthénium* (RuO_4), réactif oxydant extrêmement irritant pour les yeux, les muqueuses nasales et bronchiques.

5.3.6. Autres composés oxydants

De nombreux autres composés oxydants présentent aussi des propriétés agressives vis-à-vis de la peau et des muqueuses. C'est le cas des *halogènes* qui, en milieu aqueux, forment des entités oxyhalogénées très oxydantes. Ainsi le *brome* en présence d'eau conduit à de l'*acide hypobromeux (schéma 9)* et, si la température s'élève, à de l'*acide bromique* ($HBrO_3$) fortement oxydant *(schéma 12)*.

$$3\ Br_2 + 3\ H_2O \rightarrow 5\ HBr + HBrO_3$$

SCHÉMA 12. - *Hydrolyse du brome en acide bromhydrique et en acide bromique.*

5.4. Les agents réducteurs

Les produits chimiques fortement réducteurs de par leur grande réactivité sont souvent très agressifs pour les téguments cutanés et muqueux.

Ces produits réducteurs peuvent appartenir à diverses familles chimiques pour la plupart inorganiques.

On peut citer :

- des *métaux* comme les *métaux alcalins* (potassium, sodium, lithium),
- des *métalloïdes* comme le *phosphore blanc*,
- des *hydrures simples* (hydrures alcalins...) ou *complexes* (aluminohydrures).
Ces derniers sont des agents déshydratants puissants qui, en présence d'humidité, forment des bases caustiques,
- des *sels* comme les *sulfites alcalins*, les *hypophosphites*, etc.

Parmi les composés organiques réducteurs beaucoup sont doués de propriété acide qui intervient aussi dans leur agressivité : c'est le cas de l'*acide formique* ($H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-H$), du *2-mercaptoéthanol* ($H-S-CH_2-CH_2-O-H$), etc.

Le mécanisme d'action de tous ces produits, de structure si variée, n'a pas été étudié en détail mais doit faire intervenir des perturbations au niveau des équilibres oxydo-réducteurs cellulaires.

Le produit réducteur le plus réactif et le plus agressif pour les organismes vivants est le *phosphore blanc* dont l'usage, de ce fait, a été pratiquement abandonné dans les laboratoires de recherche.

Le *phosphore blanc* (P_4) est une variété allotropique du phosphore, extrêmement réactive présentant une structure tétraédrique.

Phosphore blanc

Ce composé s'enflamme spontanément à l'air à température ordinaire en formant des *oxydes de phosphore* dans le *dipentoxyde de phosphore* (P_4O_{10}) et qui sont très irritants pour les muqueuses *(schéma 13)*.

$$P_4 + 5\ O_2 \rightarrow P_4O_{10}$$

SCHÉMA 13. - *Oxydation du phosphore blanc en pentoxyde de phosphore.*

L'action de l'eau permet d'éteindre un feu de phosphore.

Au contact de la peau, le phosphore blanc en brûlant provoque des brûlures graves caractérisées par des escarres très douloureuses cernées de phlyctènes.

Les atteintes oculaires sont particulièrement sévères et peuvent entraîner la perte de l'œil atteint.

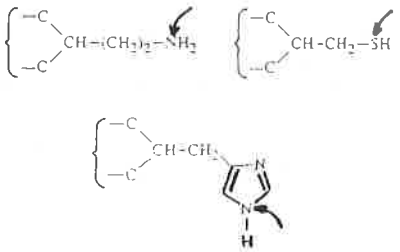
Les brûlures par le phosphore blanc sont souvent très difficiles à guérir et on n'est pas à l'abri d'une intoxication systémique qui peut toucher gravement le foie (ictère hémorragique).

5.5. Les agents alkylants

Les *agents alkylants puissants* sont en général des produits très agressifs pour la peau et les yeux entraînant des brûlures cutanées et, au niveau oculaire, une irritation plus ou moins importante.

Ces agents alkylants très réactifs sont considérés comme des *alkylants directs* car ils réagissent eux-mêmes sur les centres nucléophiles (fonctions $-SH$, $-NH_2$, $-OH$, etc.) des macromolécules cellulaires et ceci sans bioactivation enzymatique.

Au niveau de la peau et des muqueuses, ces agents alkylants directs attaquent plus particulièrement les protéines, ce qui va entraîner une nécrose tissulaire. Les centres nucléophiles dans les protéines cutanées sont surtout des fonctions $-NH_2$ (amine terminale de la lysine), des fonctions $-SH$ (dans la cystéine) et le noyau imidazole (présent dans l'histidine).



Principaux sites d'attaque nucléophile dans les protéines

Schématiquement, une réaction d'alkylation correspond à l'attaque par un doublet électronique du site nucléophile (par exemple d'une protéine : Pr−Nu) d'une entité électrophile (déficiente en électron) E, correspondant à l'agent alkylant, et ceci avec création d'une liaison covalente solide *(schéma 14)*.

$$Pr-Nu : \curvearrowright E \longrightarrow Pr-Nu-E$$

SCHÉMA 14. - *Alkylation du site nucléophile d'une protéine par un réactif électrophile.*

A titre d'exemple, l'*iodoacétamide*, produit irritant utilisé comme réactif de caractérisation de divers sites nucléophiles des protéines, réagit facilement avec le N−H du cycle imidazole de l'histidine d'une protéine *(schéma 15)*.

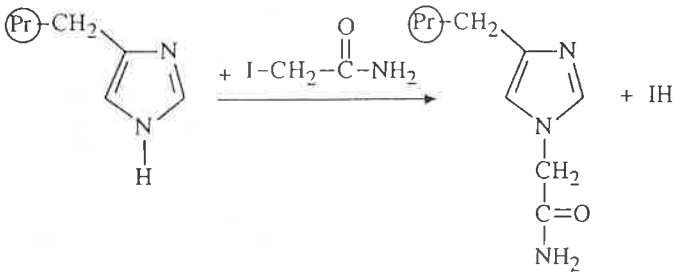
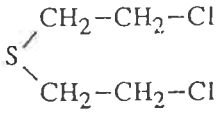


SCHÉMA 15. - *Alkylation de l'histidine d'une protéine par l'iodoacétamide.*

Les principaux agents alkylants directs reconnus très agressifs pour la peau et les muqueuses peuvent être regroupés dans les catégories suivantes.

5.5.1. Les dérivés thiohalogénés

Le plus connu est le *sulfure de bis (2-chloroéthyle) : gaz moutarde* ou *ypérite* (gaz vésicant) utilisé comme gaz de combat durant la première guerre mondiale. Son utilisation en laboratoire est exceptionnelle : c'est un irritant très violent de la peau, des yeux et des poumons.



Sulfure de bis (2-chloroéthyle)

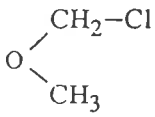
Lors d'exposition, on n'observe aucun effet immédiat mais, 30 minutes à 3 heures après surviennent des démangeaisons sévères, de l'érythème et une conjonctivite.

L'inflammation des voies respiratoires est en général très grave et peut aboutir à la mort.

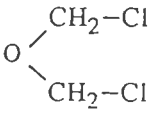
5.5.2. Les chloroéthers

Les chloroéthers utilisés en laboratoires sont :

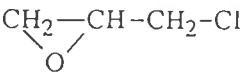
- le *chlorométhyl méthyléther* (CMME),
- le *bis-chlorométhyléther* (BCME),
- l'*épichlorhydrine*.



Chlorométhyl méthyléther



Bis-(chlorométhyléther)

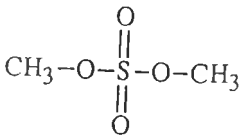


Épichlorhydrine

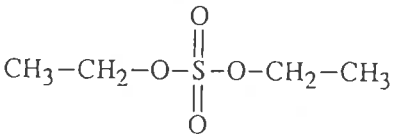
Ces liquides incolores sont utilisés en laboratoire et doivent être manipulés avec beaucoup de précaution. Ce sont des irritants puissants de la peau, des yeux et de la muqueuse respiratoire.

5.5.3. Les sulfates de dialkyle

Le *sulfate de diméthyle* (DMS) et le *sulfate de diéthyle* (DES) sont les sulfates de dialkyle les plus utilisés en laboratoire.



Sulfate de diméthyle

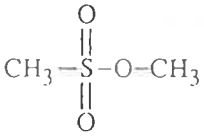


Sulfate de diéthyle

Le contact du sulfate de diméthyle avec la peau, conduit au bout de quelques heures (6 heures ou plus) à une irritation sévère : phlyctènes puis ulcérations.

Le sulfate de diéthyle est un peu moins agressif.

A ces sulfates d'alkyle se rattachent les *méthanesulfonates d'alkyle*, comme le *méthanesulfonate de méthyle* (mésylate de méthyle), qui sont aussi de puissants irritants cutanéomuqueux.

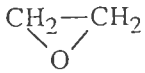


Méthanesulfonate de méthyle

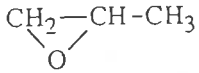
Les *phosphates d'alkyle* et les *silicates d'alkyle* sont beaucoup moins irritants que les sulfates ou sulfonates d'alkyle correspondants.

5.5.4. Les époxydes

L'*oxyde d'éthylène* ou l'*oxyde de propylène* sont les époxydes les plus couramment utilisés en laboratoire :



Oxyde d'éthylène



Oxyde de propylène

Ces deux époxydes sont des irritants de la peau (dermites de contact) et des yeux (atteinte conjonctivale et cornéenne).

Des cas de cataractes ont été rapportés chez des personnes en contact prolongé avec l'oxyde d'éthylène.

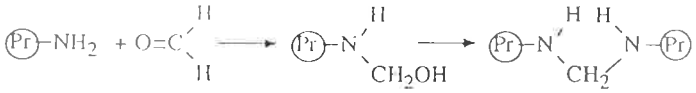
5.5.5. Les aldéhydes et leurs dérivés

Les *aldéhydes aliphatiques*, surtout les premiers termes les *aldéhydes α-β insaturés* et les *halo-aldéhydes*, sont en général des produits très irritants pour la peau, les yeux et les voies respiratoires.

Pour les aldéhydes aliphatiques simples, le pouvoir irritant décroît avec l'augmentation du poids moléculaire : ainsi le *formaldéhyde* $H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$ est plus irritant que l'*acétaldéhyde* $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$.

Chez l'Homme, le formaldéhyde est un irritant oculaire puissant et ceci déjà pour des concentrations selon les individus comprises entre 0,1 et 1 ppm. La projection d'une solution concentrée (40 %) entraîne des lésions graves, si la décontamination précoce n'est pas réalisée : opacité cornéenne, glaucome, iritis et même destruction totale du globe oculaire.

Le pouvoir irritant du formaldéhyde semble être lié à sa grande réactivité avec les fonctions amines libres des protéines avec lesquelles il forme des carbinolamines facilement dimérisables en gem-diamines *(schéma 16)*.



Carbinolamine — Gem-diamine

(Pr)–NH_2 = Protéine à NH_2 terminal (reste de lysine)

SCHÉMA 16. - *Action du formaldéhyde sur la fonction amine primaire d'une protéine.*

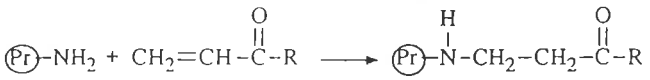
Il va en résulter des pontages intra- et intermoléculaires qui vont modifier profondément les protéines cutanées.

Le *glutaraldéhyde* : $H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$, constituant de préparation bactéricide et utilisé comme réactif en biologie moléculaire, produit aussi facilement des pontages avec les protéines. C'est un produit irritant pour la peau (surtout les solutions à plus de 20 % de glutaraldéhyde) et pour les yeux (solution à 1 % ou plus).

De même l'*acroléine*, $CH_2=CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$, est un irritant puissant de la peau et des yeux (conjonctivite, brûlure cornéenne).

Il faut remarquer que beaucoup de dérivés renfermant un enchaînement vinylique $\begin{matrix} H \\ H \end{matrix}\!\!>C=C<\!\!\begin{matrix} H \\ R \end{matrix}$ comme l'*acrylamide* $R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH_2$, l'*acrylonitrile* $R-C\equiv N$, les *acrylates* $R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-R'$,

etc. exercent une action irritante sur les muqueuses oculaires et la peau. Tous ces composés, très réactifs, sont capables de réagir directement sur les amines primaires terminales des protéines cellulaires, selon une réaction de substitution nucléophile particulière dite réaction de Michael *(schéma 17)*.

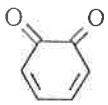


R = N : acroléine
= NH_2 : acrylamide
= OH : acide acrylique
= O−R' : acrylate.

SCHÉMA 17. - *Attaque d'une amine primaire libre d'une protéine sur un dérivé vinylique activé.*

Ce sont des mécanismes de même type qui sont avancés pour expliquer le pouvoir allergisant de beaucoup de ces composés.

Les *quinones* sont aussi des produits très irritants, qui peuvent réagir directement avec les fonctions nucléophiles (−SH, $-NH_2$...) des protéines selon un mécanisme proche du précédent.



Ortho-benzoquinone

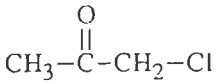
Para-benzoquinone

Les dérivés halogénés de tous ces composés sont souvent des irritants encore plus puissants que les produits initiaux.

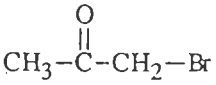
En règle générale, les dérivés halogénés dont l'halogène est situé en α d'une fonction carbonyle ou carboxyle sont des irritants oculaires importants : ce sont des produits lacrymogènes très actifs.

Certaines réactions de synthèse peuvent libérer de tels produits pour lesquels il faut assurer un piégeage efficace.

C'est le cas lors de l'*halogénation de composés carbonylés*. Ainsi, la *bromation* ou la *chloration de l'acétone* peuvent libérer de la *bromoacétone* ou de la *chloroacétone* particulièrement lacrymogènes.



Chloroacétone



Bromoacétone

5.5.6. Le diazométhane

Le *diazométhane* est un gaz jaune très instable :

Diazométhane

C'est un irritant puissant de la peau (dermatose) et des muqueuses oculaires (conjonctivite, ulcération de la cornée).

5.6. Les solvants

La majorité des *solvants* sont d'excellents dissolvants de la couche protectrice lipidique et ils sont pour beaucoup d'entre eux des irritants de la peau et des muqueuses. Le pouvoir irritant des solvants croît des dérivés oxygénés aux hydrocarbures saturés *(tableau III)*.

TABLEAU III. - *Principaux solvants irritants.*

Pouvoir irritant croissant ↑
Hydrocarbures saturés (pentane, hexane...)
Hydrocarbures aromatiques (toluène, xylènes...)
Dérivés halogénés des hydrocarbures (chloroforme, tétrachlorure de carbone, trichloroéthylène...)
Alcools (méthanol, éthanol...)
Esters (formiates, acétates...)
Cétones (méthylbutylcétone...)

5.6.1. Les solvants hydrocarbonés saturés

• *Les solvants aliphatiques saturés*

Les *alcanes* sont des irritants de la peau et des muqueuses.

L'*hexane* provoque une irritation des yeux et de la peau.

L'*heptane* peut provoquer une irritation des yeux à de très fortes concentrations de vapeurs. Il a une action délipidante sur la peau, ce qui produit l'apparition de rougeurs et d'irritation.

L'*octane*, aussi bien sous forme de vapeur que sous forme liquide, est irritant pour les yeux. Il a également une action délipidante sur la peau.

$CH_3-(CH_2)_4-CH_3$ Hexane — $CH_3-(CH_2)_5-CH_3$ Heptane — $CH_3-(CH_2)_6-CH_3$ Octane

L'intensité de l'irritation cutanée produite par les alcanes serait dépendante de la longueur de la chaîne hydrocarbonée.

En effet, Moloney et coll. [16], en utilisant des alcanes à très longue chaîne carbonée : dodécane (C-12), tridécane (C-13), tétradécane (C-14), hexadécane (C-16), octadécane (C-18) et éicosane (C-20) qui ne sont plus des liquides mais des produits solides, ont montré, en utilisant comme modèle animal (l'œdème de l'oreille chez la Souris), que le tétradécane est l'irritant le plus puissant de la série.

• *Les solvants alicycliques*

Ils présentent aussi une action irritante sur la peau et les muqueuses (cyclohexane...).

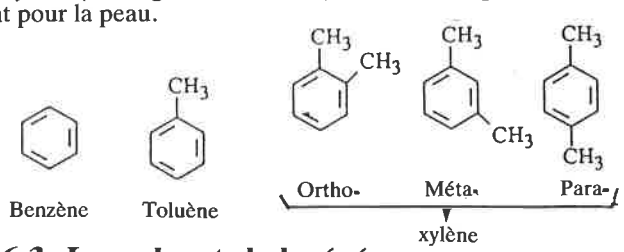
5.6.2. Les solvants aromatiques

Le *benzène* est un irritant pour les yeux (aussi bien sous forme liquide que sous forme de vapeur) et pour la peau. Le contact du benzène liquide sur la peau peut provoquer un érythème, une desquamation assèchante et secondairement une infection.

Le *toluène* peut causer une irritation des yeux, qui peut conduire à une brûlure d'intensité variable si le contact se prolonge. C'est un délipidant puissant et un irritant cutané.

Les *xylènes*, aussi bien sous forme liquide que sous forme de vapeur, sont des irritants pour les yeux et une exposition répétée aux vapeurs peut conduire à des lésions et à une conjonctivite.

Le *xylène* (mélange de 3 isomères) sous forme liquide est un irritant pour la peau.



5.6.3. Les solvants halogénés

Parmi les solvants halogénés, les dérivés polychlorés :

tétrachlorure de carbone	CCl_4
1,1,2,2 - tétrachloroéthane	$Cl_2-CH-CH-Cl_2$
chloroforme	$HCCl_3$

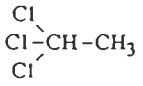
1,2 - dichloroéthane	$Cl-CH_2-CH_2-Cl$
chlorure de méthylène ou dichlorométhane	$Cl-CH_2-Cl$
trichloroéthylène	$Cl-CH = CCl_2$
tétrachlororéthylène	$Cl_2\,C = CCl_2$

provoquent, lors de contacts cutanés ou oculaires, une vive irritation.

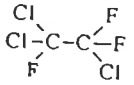
Les travaux réalisés pour Duprat et coll. [3] sur la peau et les muqueuses oculaires du Lapin ont permis de comparer les pouvoirs irritants cutanés et oculaires des principaux solvants chlorés aliphatiques et de l'*hexachlorobutadiène* pur.

Dans les conditions expérimentales décrites, il a été constaté que les solvants agressent plus ou moins les muqueuses oculaires du Lapin. Le *1,1,2-trichloro*−1,2,2-trifluoroéthane apparaît comme pratiquement non irritant ; l'hexachlorobutadiène est un irritant faible ; le *trichloroéthylène*, le *perchloroéthane*, le *tétrachlorure de carbone*, le *1,1,1-trichloroéthane* et le *1,2-dichloroéthane* sont des irritants légers ; le *1,2-cis-dichloréthylène* est un irritant moyen ; le *chlorure de méthylène* et le *chloroforme* doivent être considérés comme des irritants sévères.

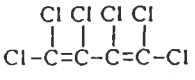
En résumé, seul le 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane peut être considéré comme pratiquement non irritant. Le 1,1,1-trichloroéthane, l'hexachlorobutadiène sont des irritants moyens ; le trichloroéthylène, le perchloroéthylène, le chloroforme, le chlorure de méthylène, et le 1,1,2-trichloroéthane sont des irritants sévères.



1,1,1-Trichloroéthane



1,1,2-Trichloro-1,2,2-trifluoroéthane



Hexachlorobutadiène

5.6.4. Les autres solvants

- *Les alcools*

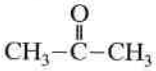
Les alcools (méthanol CH_3OH, éthanol CH_3-CH_2OH...) sont moyennement irritants pour la peau et plus irritants pour les muqueuses.

- *Les esters*

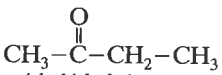
Les esters (acétate d'éthyle, acétate d'amyle, acétate de méthyle, acétate de propyle, acétate d'isopropyle, acétate de butyle...) sont irritants pour la peau et les muqueuses.

- *Les cétones*

Les cétones (méthyléthylcétone, acétone...) sont des irritants moyens de la peau.



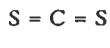
acétone



méthyléthylcétone

- *Les autres solvants*

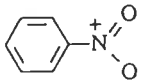
Le *sulfure de carbone*, le *tétrahydrofurane*, le *dioxane* et le *nitrobenzène* sont des irritants pour la peau. Le *sulfure de carbone* est un irritant pour les yeux. Le contact avec la peau provoque l'apparition de rougeurs et une sensation de brûlure, suivie par une délipidation de la peau. Selon l'intensité de l'irritation il peut y avoir apparition de brûlure du second degré.



Sulfure de carbone

Tétrahydrofurane

1,4-Dioxane



Nitrobenzène

5.7. Les savons et détergents

Les *détergents* et les *savons* sont des substances destinées à favoriser l'élimination par l'eau des souillures non solubles dans l'eau pure.

Ces agents de surface, possédant une extrémité hydrophile, polaire ou ionique et une extrémité carbonée, longue et hydrophobe, ont tendance à gagner la surface de l'eau. Le pôle hydrophile est "immergé" et le pôle hydrophobe est "sorti" de l'eau. Dès que la concentration le permet, il se forme un film mince monomoléculaire. Dans ce cas, les extrémités hydrophiles chargées : $-CO_2^-$ $-O^-$ $-SO_3^-$ $-N^+$ des savons, des arylsulfates, des ammoniums quaternaires se repoussent et diminuent l'effet de pellicule tendue qui est responsable de la formation de gouttes. Ces substances qui abaissent la tension superficielle de l'eau sont appelées tensio-actifs. Cet effet est commun à tous les détergents.

Les savons et détergents ont en général une action irritante à forte concentration ; cette action varie selon la nature du produit :

- dénaturation des protéines de la couche cornée ce qui entraîne une desquamation par rupture de la cohésion des cellules ; d'où une plus grande perte d'eau, une sensation de sécheresse et, parfois, démangeaisons et érythème ;
- cette dénaturation provoque une pénétration accrue du tensio-actif et, éventuellement, des substances qui l'accompagnent ce qui aggrave les signes d'irritation ;
- la fragilisation de la peau, est encore accrue par la disparition du sébum, couche lipidique protectrice.

5.7.1. Les tensio-actifs anioniques

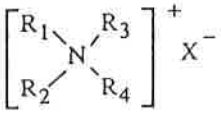
Les tensio-actifs sont principalement constitués d'une chaîne hydrocarbonée (saturée ou faiblement insaturée) sur laquelle est fixé un groupement hydrophile, en général une fonction acide fort de type sulfate ou sulfonate. Ils s'ionisent dans l'eau et la partie anionique constitue l'élément actif.

Parmi les tensio-actifs anioniques, les savons sont en général irritants. Les *savons* sont des *sels d'acides gras* ayant pour formule chimique générale $R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^-\ M^+$ (le groupement R étant le plus souvent un reste d'acide laurique, myristique, palmitique, stéarique ou oléique). Ils sont d'autant plus irritants qu'ils contiennent des acides gras courts et/ou insaturés.

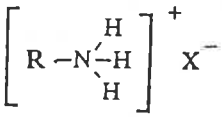
Les réactions d'intolérance se manifestent par un assèchement de la peau. En effet, les savons classiques alcalins peuvent faire disparaître l'enduit gras superficiel cutané qui a pour rôle de prévenir la déshydratation de la peau.

5.7.2. Les tensio-actifs cationiques

Ce sont principalement des *sels d'ammonium quaternaire*, et des *sels d'amine* (par exemple, le chlorhydrate d'octadécylamine). Ils s'ionisent dans l'eau, le cation en constitue la partie active.



Sels d'ammonium quaternaire



Sel d'amine

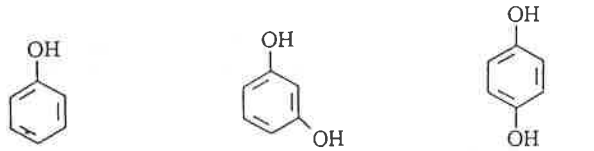
Les sels d'ammonium quaternaire appliqués sur la peau, à des concentrations égales ou supérieures à 10 % entraînent des brûlures intenses, voire des nécroses. Des concentrations supérieures à 0,1 % sont irritantes pour les muqueuses. La durée d'utilisation et l'état de la muqueuse jouent un rôle important dans la tolérance de la muqueuse oculaire.

Les solutions à 0,01 % de *chlorure de benzalkonium* peuvent provoquer des lésions et retardent la cicatrisation de l'épithélium cornéen.

La détermination de l'indice d'irritation cutanée primaire et de l'indice d'agressivité superficielle cutanée, selon les méthodes de contrôle des cosmétiques et produits d'hygiène corporelle, classe les solutions à 1 % dans la catégorie "légèrement irritante".

5.8. Divers

Le *phénol* est un solide qui se dissout dans l'eau (1 g se dissout dans 15 ml d'eau). Le phénol et ses solutions concentrées exercent une action caustique sur la peau, dont la gravité est fonction du temps de contact, de l'étendue de la zone exposée, de la concentration de la solution et de la susceptibilité individuelle du sujet.



Phénol Résorcinol Hydroquinone

La surface exposée devient blanche. Le phénol ayant une action analgésique la douleur due à la brûlure ne se manifeste qu'avec retard. Sans lavage abondant à l'eau de la zone de contact (10 à 15 min) on peut avoir une destruction tissulaire et une gangrène.

Le phénol étant très rapidement absorbé, les contaminations cutanées étendues ou répétées peuvent être suivies d'une intoxication systémique qui se traduit par une atteinte polyviscérale et parfois létale.

Les phénols dénaturent et précipitent les protéines cellulaires, ainsi la kératine au niveau de la peau est rapidement dénaturée. Les projections sur l'œil de phénol ou de solutions concentrées aqueuses provoquent une irritation sévère qui peut aller jusqu'à la destruction de la cornée s'il n'y a pas de décontamination immédiate.

Chez l'animal (Lapin), l'application d'un cristal ou d'une goutte de solution concentrée de phénol sur l'œil provoque une opacification instantanée de l'épithélium cornéen ; cinq semaines après, la conjonctive est cicatrisée mais la cornée reste opaque.

Les autres phénols présentent une toxicité assez similaire à celle du phénol. L'application cutanée de solution renfermant 3 à 25 % de *résorcinol* (1,3-dihydroxybenzène) provoque une hyperhémie, un prurit, un œdème, voire une desquamation superficielle. Sur l'œil, des lésions sérieuses peuvent survenir en cas de projection accidentelle.

L'*hydroquinone* (1,4-dihydroxybenzène) déclenche au niveau de la peau des dermites de type irritatif et elle peut dépigmenter la peau de façon réversible ou définitive selon la durée du contact.

Les atteintes oculaires (par vapeurs ou projections de poussières ou de solutions) varient en fonction de la concentration du produit et de la durée de l'exposition :

- à des concentrations de l'ordre de 10 mg/m³ à 30 mg/m³, il y a apparition d'une pigmentation brune verdâtre ou grisâtre de la conjonctive et de la cornée qui s'accompagne d'une gêne visuelle et d'un astigmatisme persistant même quand la pigmentation a disparu ;

- à forte concentration, il peut apparaître une conjonctivite avec photophobie, photolarmoiement, sensation de brûlure et parfois ulcération cornéenne.

3e partie : La prévention

6. La prévention [9, 10, 13]

6.1. Le confinement

La mise en œuvre de produits chimiques, quels qu'ils soient, crée un risque de dissémination de ces substances au poste de travail ou dans l'environnement.

Les produits peuvent se retrouver à l'état solide (soude ou potasse en pastilles), liquide (acides, bases en solution aqueuse) ou gazeux (acide chlorhydrique, chlore...).

Des mesures de sécurité sont à prendre dès la conception des installations pour prévenir ces risques. Ces mesures sont fondées notamment sur le *principe de confinement* qui consiste à isoler les substances dangereuses de l'opérateur et de l'environnement.

Le confinement peut être réalisé conjointement de deux manières, l'une *statique* et l'autre *dynamique*. Dans le cas de la manipulation de produits irritants, seul le confinement dynamique se présente comme un système de prévention collective efficace.

Le confinement dynamique peut être réalisé par la mise en place de sorbonnes de laboratoire ou de toute enceinte en dépression visant à empêcher les fuites éventuelles d'atmosphère polluée de l'intérieur vers l'extérieur.

Le confinement dynamique fait appel à deux fonctions :

- une admission d'air ou d'atmosphère contrôlée (filtrée, stérile, flux laminaire...) à travers les ouvertures,

- une extraction d'air localisée à l'émission du point source ou répartie dans l'enceinte.

Les débits d'admission d'air et d'extraction doivent se compenser si l'on veut avoir un régime d'équilibre.

Le confinement (dynamique) a une grande importance en tant que moyen efficace de sécurité intégrée et de protection collective mais peut parfois se révéler insuffisant.

6.2. La protection individuelle

Le port de verres protecteurs individuels est indiqué lorsque :

- *la protection collective*
- est insuffisante,
- est techniquement impossible ou trop onéreuse ;

- il s'agit d'un travail limité dans le temps (de durée inférieur à la journée).

6.2.1. Conditions d'efficacité

Pour être efficace, un équipement de protection individuelle doit être adapté aux conditions de travail et assurer une protection suffisante contre les risques.

Une étude préalable du poste de travail pour déterminer la nature et la gravité de ces risques est donc nécessaire. Un équipement de protection individuelle induit toujours une gêne plus ou moins importante ; aussi l'équipement retenu représente le meilleure compromis possible entre la moindre réduction du confort, les exigences dictées par la nature du travail, la résistance aux agressions chimiques...

Pour rester efficace, les équipements de protection individuelle doivent être correctement entretenus et stockés de manière à être immédiatement disponibles.

6.2.2. Protection des yeux

Les produits chimiques susceptibles de léser les yeux sont :

- les projections de liquides corrosifs (la température aggravant le facteur de risque),
- les irritations provoquées par les gaz, vapeurs corrosives ou fumées de soudage.

Les équipements de protection individuelle des yeux comprennent :

1. les lunettes,
2. les écrans faciaux,
3. les cagoules.

Les lunettes de protection sont constituées de verres optiques maintenus par une monture.

En laboratoire, les qualités requises pour les verres protecteurs sont :

- neutralité optique,
- indéformabilité,
- résistance aux produits chimiques.

Selon la nature de leur matériau, les verres sont minéraux ou organiques.

Les *verres minéraux* sont inadaptés en laboratoire.

Les *verres organiques* utilisés pour la conception des protecteurs oculaires sont constitués de résines :

• *Résines thermoplastiques :*

- *acétate de cellulose*, léger, mais inflammable,
- *polyméthacrylate de méthyle*, léger, peu résistant à l'abrasion : manipulation de produits corrosifs.

• *Résines thermodurcissables :*

- *polycarbonates*, excellente résistance aux chocs, bonne résistance aux projections de particules, bonne résistance aux solvants et acides.

Pour une efficacité supérieure, et souvent d'un confort plus grand, il est préférable d'utiliser des *écrans faciaux*.

Ils protègent non seulement les yeux, mais partiellement ou totalement la face, et peuvent être maintenus sur la tête par une coiffe réglable ou fixée au casque de protection.

Ces écrans peuvent être équipés d'un oculaire en verre organique de mêmes caractéristiques que ce qui a été décrit précédemment.

Le port de *lentilles cornéennes* est totalement contre indiqué dans une atmosphère où la présence de composants chimiques est possible. Les projections de produit comme l'acide sulfurique peuvent provoquer un dessèchement de la cornée et se traduire par des kératites "dystrophiques" : la cornée se dessèche, devient opaque, la vision diminue [26, 10].

6.2.3. Protection des mains

1. Indication

Plus que toute autre partie du corps, la main est particulièrement exposée aux accidents, comme il ressort des statistiques nationales : les lésions de la main représentent un tiers environ des blessures causées par les accidents de travail et la moitié des maladies professionnelles pour l'ensemble des branches d'activité relevant du régime général de la Sécurité Sociale.

2. Types d'équipements

Suivant leur forme, leur coupe et la partie de la main ou de l'avant-bras qu'ils recouvrent, les équipements de protection individuelle des mains comprennent les types suivants :

- le gant classique, à cinq doigts, avec ou sans manchette,
- les doigtiers (protection du bout des doigts),
- le gant de boîtes à gants.

Les gants sont fabriqués en trois à cinq *tailles*. Ceux qui s'adaptent indifféremment à la main droite et à la main gauche sont qualifiés d'ambidextres.

Parmi les innombrables modèles disponibles sur le marché, on peut citer les exemples suivants adaptés à des conditions de travail classiques ou à des risques spécifiques :

• Gants à cinq doigts, en élastomères divers (latex, néoprène, caoutchouc Butyl, Viton), polychlorure de vinyle, etc.

• Gants à cinq doigts, en tissu fin et souple, coton ou fibre synthétique, pour travaux délicats requérant dextérité et sensibilité tactile. Ces gants peuvent être portés sous les gants étanches pour absorber la transpiration.

L'utilisation des gants doit être adaptée en fonction de la spécificité des produits manipulés, afin d'assurer une protection maximale à l'utilisation. Dans le domaine de manipulation de solvants (produits couramment employés, une étude a été faite par le laboratoire de chimie de la Caisse Régionale Assurance Maladie (CRAM) sous contrôle de l'INRS.

Il apparaît que les gants en contact avec les solvants doivent répondre à certains critères :

- perméabilité (ou vitesse de passage du solvant à travers les gants) (excellent pour les gants laissant passer 0 % de solvants en 3 heures),
- dégradations chimiques et mécaniques des gants avec du solvant.

Le choix des gants dépend, en dehors du coût et du choix des fournisseurs, de plusieurs paramètres dont :

- *l'hygiène du gant :* réaction cutanée, absence d'agents pathogènes, réaction acido-basique avec la peau...,
- *la sécurité :* étanchéité du gant, élasticité et épaisseur,
- *la qualité :* conservation du gant dans le temps, et aptitude à remplir sa fonction de protection vis-à-vis d'un produit chimique.

La protection de la main peut être aussi assurée par des *crèmes protectrices* souvent appelées *crèmes barrières*. Les crèmes ne peuvent constituer qu'un moyen complémentaire de la prévention du risque cutané de l'agression par irritation ou causticité directe, de la pénétration transcutanée d'un produit chimique ou d'une substance biologique, du développement d'une allergie... mais ne peuvent en aucun cas se substituer à l'emploi de gants en matière de sécurité optimale.

D'après l'INRS [24], les crèmes barrières, savons d'atelier ou tout autre produit visant à protéger la peau ne paraissent pas posséder des caractéristiques suffisantes de performances et de tolérances.

Il paraît abusif d'utiliser le terme de gants (gants liquides), qui ne peuvent être utilisés en lieu et place de vrais gants recommandés pour se protéger contre l'agression de produits chimiques.

Bibliographie

[1] D.R. Bickers, The skin as a site of drug chemical metabolism, *in Current concept in cutaneous toxicity* edited by Victor A. Drill et Paul Lazaid, Academic Press, **1980**, p. 95-126.

[2] J.H. Draize, G. Woodard, H.O. Calvery, Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes, *J. Pharm. Exp. Therap*, **1944**, *82*, 377.

[3] P. Duprat, L. Delsaut, D. Gradiski, Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin, *Eur. J. Toxicol.*, **1976**, *9*, (3), 171-177.

[4] P. Duprat, L. Delsaut, D. Gradiski, Pouvoir irritant des acides et bases usuels sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin, Les notes scientifiques et techniques de l'INRS, n° 10, **1976**, INRS, Paris.

[5] R.H. Dreisbach, Abrégé de toxicologie clinique p. 275-279, Piccin Ed, **1987**, Padova.
[6] ECETOC (European Chemical Industry Ecology and Toxicology Center), Tests d'irritation oculaire, Monographie n° 11, juin **1988**, (traduction française, Chimie et Ecologie, septembre **1989**).
[7] E.A. Emmett, Toxic responses of the skin, *in Toxicology : the basic science of poisons*. Casarett and Doull's, Third edition, **1986**, chapitre 15, p. 412-431.
[8] J.A. Hayes, Dermatotoxicology, *in* Systemic responses to toxic agents, *in "A guide to general Toxicology"*, **1989**, 2nd revised edition, J.K. Marquis Ed, p. 26-31.
[9] INRS, Gants liquides : une mise au point de l'INRS.
[10] D.W. Kingston, Contact Lenses in the Laboratory, *J. Chem. Ed 58 A*, october **1991**, 289 à 290.
[11] C.J. Kirwin, Eye and skin local toxicity testing, *in Toxicology : Principles and Practices*, F. Sperling, **1984**, Vol. 2, Chapter 9, 159-197.
[12] K. Kragballe, J.J. Voorhees, A. Arbor, Arachidonic acid and leukotrienes in dermatology, *J. Invest. Dermatol*, **1983**, *81*, 293-296.
[13] J.N. Lodwing, Organic Hazard for safety goggles, *J. Chem. Ed 56*, **1979**, 354.
[14] T.A. Loomes, Skin and eye tests, *in* Toxicologic Testing Methods *in "Essentials of Toxicology"*, **1978**, Third edition, p. 226-232.
[15] L.F. Marzul, H.I. Maibach, Dermatotoxicology, 3 Ed, **1987**, Hemisphere Pu, New York.
[16] S.J. Moloney, J.C. Teal, Alliance induced edema formation and cutaneous barrier dysfunction, *Arch. Dermatol. Res.*, **1988**, *280*, 375-379.
[17] E. Patrick, H.I. Maibach, A. Burkhalter, Mechanisms of Chemically induced skin irritation. I) Studies of time course, dose response, and components of inflammation in the laboratory mouse, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1985**, *81*, 476-490.
[18] A. Picot, Bhopal : fuite mortelle d'isocyanate de méthyle dans l'usine de pesticides d'Union Carbide, *L'Actualité Chimique*, janvier-février **1985**, 97-98.
[19] A. Picot, Le risque chimique en laboratoire. Description et prévention, *L'Actualité Chimique*, octobre **1987**, 305-317.
[20] A. Picot, P. Grenouillet, La sécurité en laboratoire de chimie et de biochimie, Librairie Lavoisier, 2e éd., **1992**, Paris.
[21] Projection de produits chimiques dans les yeux : Réactions chimiques et produits dangereux, note n° 1, *L'Actualité Chimique*, septembre **1983**, p. 48-49.
[22] R.L. Rietschel, Dermatotoxicity : Toxic effects in the skin in industrial toxicology, safety and health. Applications in the workplace, edited by P.L. Williams and J.L. Burson, **1985**, Chapter 8, p. 138-161.
[23] T. Ruzicka, M.P. Printz, Arachidonic acid metabolism in skin : A review, *Physiol Biochem. Pharmacol*, **1984**, *100*, 122.
[24] J. Sndergaard, M.W. Greaves, H.P. Jrgensen, Recovery of prostaglandins in human. Primary irritant dermatitis, *Arch. Dermatol*, **1974**, *110*, 556-558.
[25] J.E. Waulberg, H.I. Maibach, Nonanoic acid irritation a positive control routine patch testing, *Contact Dermatitis*, **1980**, *6*, 128-130.
[26] C.M. Willis, C.J.M. Stephens, J.D. Wilkinson, Epidermal Damage induced by irritants in man : a light and electron microscopic study, *Invest Dermatol*, **1989**, *93*, 695-699.

Références supplémentaires :

- Ph. Grandjean, Skin Penetration. Hazardous chemicals at work, **1990**, Taylor and Francis, Commission of the European Communities.
- U. Wormser, Toxicology of mustard gas, *TIPS*, April **1991**, *12*, 164-167.