

# DANGERS DE L'ERE CHIMIQUE

RENÉ TRUHAUT

*Centre de Recherches Toxicologiques de la Chaire de Toxicologie et d'Hygiène Industrielle de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris, Paris, France*

L'une des caractéristiques les plus essentielles de notre époque est certainement le développement prodigieux de l'industrie chimique et la diffusion croissante des emplois des produits chimiques dans les domaines les plus divers qui en est la conséquence.

Il faut bien souligner que les progrès spectaculaires des sciences chimiques comportent d'immenses bénéfices, sur le double plan économique et social, et ont ainsi permis une amélioration indiscutable du bien être des populations. Cette remarque justifie le slogan: "*Chemistry, key to better living*" figurant sur l'emblème commémoratif de la célébration du 75<sup>ème</sup> anniversaire de la Société Chimique américaine qui eut lieu à New York en Septembre 1951 à l'occasion de la 13<sup>ème</sup> Conférence et du 13<sup>ème</sup> Congrès de l'I.U.P.A.C.

Mais, comme toujours, il y a le revers de la médaille et il convient de ne pas oublier les risques de nocivité qui peuvent résulter de l'exposition de l'homme, dans les conditions de la vie moderne, à un nombre considérable et sans cesse croissant de produits chimiques, dont certains comportent des dangers pour sa santé et posent, de ce fait, aux toxicologues, aux hygiénistes aux médecins, aux ingénieurs et aux technologues des problèmes d'une grande importance en ce qui concerne les mesures à mettre en oeuvre pour la protection des populations contre ces dangers.

L'objet de cette conférence est d'attirer, par quelques exemples convenablement choisis dans différents domaines, l'attention sur les dangers pouvant résulter du développement de l'ère chimique et sur quelques grands principes généraux de prévention à appliquer pour les supprimer ou, tout au moins, les diminuer dans toute la mesure du possible.

## I. NOTIONS GENERALES SOMMAIRES SUR LA TOXICITE

Il nous a paru indispensable à la compréhension des problèmes de rappeler sommairement, dans une première partie, quelques notions très générales relatives à la toxicité.

(A). Une tendance malheureusement encore trop répandue consiste à n'accorder d'attention qu'aux phénomènes de toxicité, dite aiguë ou subaiguë, provoqués par l'absorption, en une seule fois ou en plusieurs fois très rapprochées, de certains produits chimiques et se traduisant, le plus souvent dans l'immédiat, par des symptômes spectaculaires pouvant aller jusqu'à entraîner la mort. Il en est ainsi, par exemple, de l'inhalation de certains gaz ou vapeurs toxiques, tels que le chlore, le phosgène, l'oxyde de carbone et l'acide cyanhydrique, ou de l'ingestion de doses suffisamment élevées

de certains produits chimiques, qui peuvent ainsi être à l'origine de graves intoxications accidentelles ou même volontaires.

Beaucoup moins connus sont en général les effets de toxicité à long terme, dite souvent toxicité chronique, qui peuvent résulter de l'absorption répétée, pendant de longues périodes, de doses parfois très minimes de certains produits. Ils peuvent cependant n'être pas moins graves que les précédents, car ils sont très souvent irréversibles. Ils sont, par ailleurs, d'autant plus insidieux qu'ils ne comportent en général aucun signe d'alarme vraiment apparent.

Deux facteurs principaux conditionnent l'apparition de tels phénomènes de toxicité à long terme: (1) les propriétés cumulatives; (2) l'aptitude à provoquer la sommation des effets.

### 1. Les propriétés cumulatives

De nombreuses substances possèdent des propriétés cumulatives, c'est-à-dire sont susceptibles d'être retenues plus ou moins longtemps dans l'organisme. L'absorption prolongée de petites doses de ces substances qui, si leur élimination était suffisamment rapide pour être totale dans l'intervalle entre chaque exposition, serait sans conséquences discernables, permet ainsi, au bout d'un certain temps, dépendant de la grandeur de chacune des doses isolées, de la vitesse de leur élimination et de la longueur des intervalles qui s'écoulent entre chaque absorption, d'atteindre le seuil de concentration toxique au niveau des récepteurs sensibles.

Il en est ainsi, par exemple, avec certains produits, à la fois solubles dans les lipides et peu solubles dans l'eau, tels que les *insecticides organo-halogénés* (DDT, hexachlorocyclohexane, aldrine, dieldrine, heptachlore, chlordane . . .), qui s'accumulent, non seulement dans les réserves adipeuses inertes physiologiquement, mais encore dans les organes ou tissus riches en lipides (foie, cerveau, cortico-surrénale . . .) et peuvent y demeurer très longtemps en raison de leur relative stabilité chimique. Il en est ainsi également avec des produits tels que les *dérivés fluorés*, les *dérivés minéraux de l'arsenic*, les *sels de métaux lourds* (plomb, mercure, cadmium . . . etc.), le *dinitro.o. crésol* et les dérivés apparentés, qui, en raison de leurs affinités chimiques, forment des combinaisons stables, et par suite difficilement éliminables, avec certains constituants de l'organisme.

Pour fixer les idées, nous prendrons l'exemple des dérivés fluorés. Si l'on considère le fluorure de sodium, alors qu'une dose dépassant largement le gramme est nécessaire pour provoquer, chez un homme adulte, une intoxication aiguë grave, il suffit, lorsqu'elles sont répétées, de doses journalières de quelques centigrammes pour provoquer, par suite de la rétention du fluor, en raison de sa fixation sur les tissus calcifiés sous forme de complexes fluophosphocalciques insolubles, une intoxication à long terme, dite fluorose, caractérisée par des lésions dentaires et osseuses, ainsi que, du fait de la rétention, au niveau notamment des glandes endocrines, par d'autres mécanismes, des phénomènes sévères de cachexie. C'est également en raison de leur affinité pour le tissu osseux que certains radio-éléments appartenant à la famille des alcalino-terreux (*radium*, *radioisotopes du baryum et du strontium*) ou même à celle des actinides (*plutonium* . . .) sont particulièrement dangereux, car cette affinité conditionne la rétention de ces vecteurs de rayonnements

ionisants qui peuvent alors exercer leurs effets nocifs, non seulement au niveau de l'os lui-même, mais encore et surtout au niveau de la moëlle osseuse.

Il faut bien souligner que, dans le cas de ces poisons cumulatifs, on peut, en tenant compte des vitesses d'élimination, des intervalles entre chaque période d'absorption et des concentrations au niveau des récepteurs sensibles nécessaires à l'induction des effets toxiques, fixer des doses ne présentant pas de danger.

## 2. Aptitude à la sommation des effets

Cette aptitude paraît bien se manifester dans le cas des substances susceptibles de provoquer des cancers dans certaines conditions et que l'on dénomme, pour cette raison, substances cancérogènes ou carcinogènes.

Les travaux de Druckrey et collaborateurs sur les relations dose-effet de cancérogènes tels que le *p*.diméthylaminoazobenzène (jaune de beurre), le *p*.diméthylaminostilbène et la diéthylnitrosamine tendent en effet à montrer que la manifestation de l'activité de ces composés est fonction, non pas de la fraction des doses absorbées retenue dans l'organisme, comme dans le cas des poisons typiquement cumulatifs, mais de la somme totale des doses absorbées, quel que soit leur fractionnement dans le temps et le jeu des éliminations aussi bien que des destructions métaboliques. Tout se passe comme s'il y avait *sommation totale d'effets absolument irréversibles*, comme le sont les impressions successives d'une plaque ou d'un film photographique, par exemple. En conséquence, bien qu'il existe indiscutablement, dans le cas des substances cancérogènes, comme dans celui des substances toxiques en général, une relation entre les doses absorbées et les réponses obtenues (pourcentage de tumeurs induites, ou temps moyen nécessaire pour les provoquer), il est pratiquement impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de fixer, pour des absorptions répétées pendant une grande partie de la vie, des doses seuils en deça desquelles il n'y a plus de danger. En effet, si l'on admet la persistance de l'effet après la disparition de la substance qui en est responsable (*cessante causa, non cessat effectus*), même des doses très minimes peuvent être dangereuses, si leur absorption se répète pendant une période suffisamment longue ou si un temps suffisant s'écoule pour leur permettre de manifester leur activité. L'exposition aux produits cancérogènes est donc particulièrement dangereuse, surtout lorsqu'elle débute dans les premiers âges de la vie.

Les mêmes remarques sont valables pour les produits à action mutagène. Nous souhaiterions, à ce point de notre conférence, pouvoir nous étendre sur les directions prometteuses de recherche que représentent les études relatives aux capacités réactionnelles que manifestent certains produits vis-à-vis de macromolécules biologiques telles que les acides nucléiques, dont le rôle, fondamental, aussi bien pour le contrôle de la multiplication cellulaire que pour la transmission des caractères héréditaires, exige le maintien d'une structure inaltérée, indispensable pour un codage correct.

C'est là l'immense domaine de la toxicologie dite moléculaire, domaine dans lequel certains des résultats déjà obtenus, notamment ceux relatifs aux composés cancérogènes de la série des nitrosamines, permettent d'espérer

de pouvoir arriver à comprendre le déterminisme de certains effets à long terme.

(B). Il importe également de rappeler que l'absorption des produits toxiques peut se produire non seulement par la voie digestive qui est celle à laquelle on pense le plus couramment, mais encore par d'autres voies et notamment par la voie pulmonaire et par la voie cutanée.

La voie pulmonaire est la voie de pénétration de très loin prépondérante, non seulement en ce qui concerne les gaz et les vapeurs, mais encore les vésicules liquides et surtout les particules de taille suffisamment fine pour ne pas être arrêtées mécaniquement au niveau des voies aériennes supérieures.

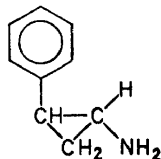
Quant à la voie cutanée, elle peut être empruntée par de très nombreux produits et notamment par ceux qui sont solubles dans les lipides de la peau. Nous citerons, à cet égard, à titre d'exemples, les *dérivés nitrés et aminés aromatiques*, les *insecticides organo-phosphorés*, les *dérivés chlorés des phénols*, le *plomb tétraéthyle* et de nombreux *solvants*.

(C). Divers facteurs sont à prendre en considération dans le conditionnement des phénomènes toxiques. Nous ne pouvons nous étendre, mais il nous semble opportun de mentionner l'influence de certains caractères génétiques. Pour ne citer qu'un exemple, la déficience des globules rouges de certains groupes humains en glucose-6-phosphate-deshydrogénase, un enzyme intervenant dans le catabolisme aérobie des glucides par la voie dite des pentoses, est la cause des accidents hémolytiques graves observés pendant la guerre du Pacifique chez les Noirs américains à la suite de l'ingestion, à doses thérapeutiques, d'une drogue antipaludique, la *primaquine*. Cette déficience explique des troubles du même ordre chez des travailleurs exposés à des produits industriels divers et notamment aux dérivés aminés aromatiques. Elle explique enfin les intoxications, jusqu'alors inconnues, que provoque, chez certains groupes de populations du bassin méditerranéen, la consommation de la fève commune. Il est intéressant de noter, à cet instant, que de telles déficiences génétiques peuvent être révélées par des tests appropriés, ce qui permet d'éviter l'exposition des sujets reconnus sensibles. Aussi a-t-on pu écrire, à juste titre, que les découvertes dans cette direction constituaient un véritable triomphe de la toxicologie.

Nous tenons à mentionner également la grande sensibilité du fœtus à certains agents chimiques, dont le corollaire est la nécessité d'une extrême prudence en ce qui concerne l'exposition éventuelle de la femme enceinte. Pour cette raison, les études concernant la perméabilité placentaire revêtent un grand intérêt en toxicologie expérimentale. Les récents résultats de Druckrey et de son équipe relatifs à la production à long terme de cancers du cerveau chez des rats issus de mères soumises pendant leur gravidité à une seule injection de *nitrosométhylurée* ne sont pas pour diminuer l'importance de ces remarques.

Il importe enfin de se souvenir que, dans les conditions de la vie moderne, l'homme n'est pas exposé à une seule substance, mais à toute une série de composés absorbés sous forme de drogues, présents dans ses aliments ou se rencontrant dans l'air qu'il respire. Il peut, certes, en résulter des manifestations d'antagonisme, mais il y a également possibilité d'effets additifs et même d'effets de potentialisation. On connaît déjà un certain nombre d'exemples de synergies toxiques. Tous ne sont pas aussi faciles à révéler

que celui, vraiment spectaculaire, de l'apparition d'accidents d'hypertension et même d'hémorragies cérébrales chez les consommateurs de fromages riches en tyramine qui avaient absorbé, au préalable, une drogue psychotonique, la *tranlycypromine* dont l'action inhibitrice sur la mono-

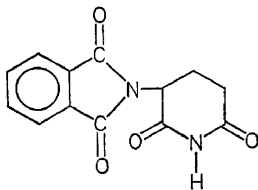


aminoxidase empêchait la destruction de l'amine sympathomimétique. Il y a là un domaine de recherches restant presque totalement à explorer. Comme dans beaucoup d'autres, la toxicologie doit alors faire appel aux méthodes et aux données de la Biochimie, sans lesquelles les mécanismes intimes de l'action des poisons, ces scalpels chimiques, comme les appelait Claude Bernard, ne pourraient être compris.

## II. QUELQUES EXEMPLES DE RISQUES DE TOXICITE DANS DIVERS DOMAINES

### 1. Utilisation d'agents chimiques en thérapeutique

Il est bien connu qu'un agent chimique, provoquant, à certaines doses, des effets bénéfiques qui justifient son emploi en thérapeutique, peut, à doses plus fortes ou plus longtemps prolongées, provoquer des symptômes toxiques au niveau même du récepteur à l'effet thérapeutique. Mais c'est le problème des effets secondaires des drogues qui tient de loin la place la plus importante dans l'étude des risques thérapeutiques. Nous pourrions donner de très nombreux exemples de tels effets secondaires toxiques qui se sont matérialisés par l'apparition de véritables maladies médicamenteuses. Ils ont conduit à développer les expérimentations pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, préalablement à la mise sur le marché de toute nouvelle drogue. Certains d'entre eux, particulièrement graves, étaient cependant inattendus. Nous nous bornerons à mentionner la tragique histoire du *N. phtaloyl.glutarimide* ou *Talidomide*, en rappelant que lorsque



cet hypnotique à propriétés légèrement tranquillisantes fut lancé sur le marché en 1957, il était considéré, sur la base des résultats des expérimentations toxicologiques effectuées selon les normes alors classiques, comme le moins toxique de tous les hypnotiques connus. Et, cependant, absorbé par la femme enceinte à la période de la gravidité où se forment les ébauches

embryonnaires, c'est-à-dire au cours des 1<sup>ères</sup> semaines qui suivent la conception (23<sup>ème</sup> au 40<sup>ème</sup> jour), il provoque, chez le fœtus, des malformations anatomiques avec, comme conséquence, la naissance de bébés anormaux pouvant même avoir l'apparence de véritables monstres. L'étude de ces effets, dits tératogènes, a été, en conséquence, inclus dans le protocole d'expérimentation toxicologique de toute drogue.

Les cas des drogues, en ce qui concerne les dangers de l'ère chimique, est toutefois très spécial, car le prescripteur doit alors peser aussi bien les bénéfiques que les risques. Il est cependant indispensable que ces derniers aient été révélés pour qu'il en soit dûment averti.

## 2. Expositions professionnelles à des agents chimiques

L'étude des risques de nocivité pouvant résulter de l'exposition des ouvriers aux agents chimiques sans cesse plus nombreux pouvant se rencontrer dans les ambiances de travail constitue un des grands chapitres de la toxicologie moderne.

Certes, il convient de se préoccuper des intoxications aiguës, ou même parfois massives, qui peuvent résulter de l'exposition accidentelle, par suite par exemple de rupture de canalisations, de corrosion de récipients ou de bris de ballons à réaction, à de fortes doses de produits toxiques, notamment de ceux à caractère volatil. Nous mentionnerons, à titre d'exemples, les intoxications par l'*hydrogène sulfuré* dans certaines installations d'épuration de gaz naturels ou de pétroles bruts riches en soufre, celles par l'*acide cyanhydrique* dans les usines fabriquant des nitriles, celles par le *chlore*, le *phosgène*, l'*ammoniaque* ou des *vapeurs nitreuses*, ayant fait l'objet de maintes observations dans diverses usines, celles, enfin, par le *dinitro.o.crésol* utilisé comme herbicide ou comme défoliant, ainsi que par les insecticides organo-phosphorés à propriétés anticholinestérasiques, notamment par le *parathion*, ou le *malathion*; chez des ouvriers chargés de l'épandage de ces produits en Agriculture qui n'avaient pas pris les précautions requises et notamment protégé leurs téguments.

Mais, beaucoup plus souvent, c'est l'exposition, jour après jour, dans les conditions mêmes du travail industriel, à de petites doses de produits à caractère cumulatif, qui peut être, à long terme, à l'origine d'intoxications chez les ouvriers.

Déjà, en 1703, le grand précurseur que fut le médecin italien Bernardino Ramazzini écrivait: "Les artisans trouvent souvent de graves maladies, là même où ils espéraient trouver les aliments nécessaires à la nourriture de leur famille et ils meurent en maudissant le métier qu'ils ont choisi." Sage-ment, il recommandait aux médecins soignant les gens du peuple de s'enquérir de leur métier.

Depuis cette époque, de nombreuses maladies professionnelles, résultant de l'exposition à des toxiques industriels ou agricoles, ont été individualisées. Nous citerons, parmi beaucoup d'autres, l'*hydrargyrisme*, le *saturnisme*, le *manganisme*, la *cadmiose*, la *béryllose*, la *silicose*, le *benzolisme*, les *dermatoses professionnelles*, auxquelles il convient d'ajouter les *cancers professionnels* d'origine chimique, notamment ceux provoqués, au niveau de la peau ou du poupon, par les *goudrons*, les *huiles minérales* brutes et les *paraffines* impures, ainsi que ceux provoqués, parfois à très longue échéance, au niveau

de la vessie, par certaines *amines aromatiques*, : la  $\beta$  *naphthylamine*, la *benzidine* et la *xénylamine*.

La conséquence de l'apparition de ces maladies ou intoxications professionnelles a été le développement d'une branche spécialisée de la Médecine, la Médecine du Travail, dont une des tâches essentielles est le dépistage de ces maladies du travail en vue de leur réparation. Parallèlement, pour l'étude et la mise en oeuvre des mesures de prévention dont nous parlerons ultérieurement sur un plan général, s'est développée la nouvelle discipline de l'hygiène industrielle, au sein de laquelle collaborent

d'une part, les toxicologues chargés de l'étude de la toxicité des produits, ainsi que de l'établissement de méthodes d'analyse, en vue de leur détection et de leur dosage,

et, d'autre part, les technologues, les ingénieurs de sécurité et les chimistes chargés de la mise au point des installations industrielles, des procédés de fabrication et des méthodes pratiques d'application des produits.

### 3. Incorporation d'agents chimiques aux aliments

Avec le développement sans cesse croissant des applications de la chimie dans les domaines agricole et alimentaire, de très nombreuses substances peuvent actuellement se trouver incorporées aux aliments, soit par suite de traitements précédant l'abattage ou la récolte; soit par suite de souillures, au moment de la préparation, lors du stockage ou au cours de la distribution; soit, enfin, par suite de l'addition volontaire d'agents chimiques dans des buts divers: conservation, amélioration de l'odeur et de la saveur, amélioration de l'aspect en général.

L'étude des risques de nocivité pouvant résulter de la présence de ces substances dans les aliments constitue un des grands problèmes actuels de la toxicologie. On ne saurait trop souligner, en effet, que l'homme subit fatalement l'influence de son alimentation de sa naissance jusqu'à sa mort et qu'ainsi se trouvent réalisées les conditions optimales pour la manifestation éventuelle d'effets de toxicité à long terme.

Il est impossible, dans une conférence comme celle-ci, d'entrer dans les détails et nous sommes par suite contraint de mentionner seulement quelques exemples montrant la réalité des risques pour la santé que peut comporter l'incorporation inconsidérée, intentionnelle ou non, d'agents chimiques aux aliments.

Dans le groupe des agents dits pesticides, dont l'utilisation dans la lutte contre les parasites et les ravageurs des cultures et des récoltes est primordiale pour la préservation des ressources alimentaires, à une époque où se développent, à juste titre, les campagnes contre la faim dans le monde, le problème fondamental est celui de la persistance de ces composés sous forme de résidus dans les denrées consommées par l'homme. Certains de ces résidus peuvent provoquer, à la longue, des effets toxiques graves lorsque leur taux dépasse une certaine valeur. C'est ainsi que les *insecticides organochlorés*, dont nous avons déjà souligné le caractère cumulatif, peuvent provoquer, entre autres, des lésions hépatiques et des accidents nerveux, cependant que les *organo-mercuriels fongicides* peuvent être à l'origine de lésions rénales et de perturbations nerveuses graves. Certains pesticides se sont même révélés potentiellement cancérogènes dans l'expérimentation

animale. Il en est ainsi, par exemple, des *dérives minéraux de l'arsenic* et du *sélénium*, de l'*acétylamino 2. fluorène*, de l'*aramite* (sulfite de p.tert butyl phénoxyisopropyle et de  $\beta$ . chloréthyle), de l'*aminotriazole* . . . etc. L'exemple de l'*acétylamino 2. fluorène* est particulièrement à souligner, car, sur la base des résultats obtenus dans les épreuves de toxicité aiguë et subaiguë, sa commercialisation comme insecticide avait été sérieusement envisagée. Il est heureux que l'attention des spécialistes de la cancérogénèse chimique ait été, pour des raisons tout à fait indépendantes, attirée sur ce composé, qui s'est montré posséder une haute activité cancérogène chez diverses espèces animales et vis-à-vis de divers organes ou tissus, aussi bien par ingestion qu'en badigeonnages et par injection. On a ainsi évité que la redoutable nocivité ne soit éventuellement révélée par une véritable expérimentation sur l'homme, à l'occasion de ses emplois.

Dans le groupe des produits pouvant être cédés aux aliments par les emballages qui servent à leur stockage, un exemple spectaculaire des dangers que peut comporter l'application d'une substance qui n'aurait pas été soumise à un contrôle toxicologique rigoureux est celui du *phosphate de tri o. cresyle*. Ce produit a été, à une certaine époque, utilisé comme plastifiant d'un chlorure de polyvinyle, connu en Allemagne sous le nom d'*Igélite* et employé, entre autres, comme matériau d'emballage pour denrées alimentaires. Au contact des matières grasses, il a migré en proportion importante en raison de sa liposolubilité et a pu ainsi être à l'origine de polynévrites et de paralysies, comparables à celles observées il y a quelques années au Maroc à la suite de la consommation d'huiles alimentaires additionnées frauduleusement du même composé.

Dans le groupe des additifs intentionnels, nous mentionnerons également quelques exemples de composés toxiques, dont l'utilisation avait été préconisée à une certaine époque :

Parmi les antiseptiques, l'*acide monobromacétique* et ses dérivés (sel de sodium, ester éthylique, ester d'éthylglycol . . .) sont des poisons protoplasmiques qui bloquent les groupements thiols ou sulfhydrylés indispensables au fonctionnement de nombreux enzymes et par suite, au métabolisme et à la croissance cellulaires. Ils ont, par ailleurs, des effets cardiotoxiques relativement durables.

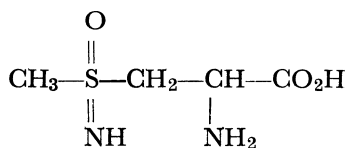
Parmi les anti-oxydants, la *diphényl p.phénylène diamine (DPPD)* provoque, dans l'expérimentation sur le Rat, un allongement de la durée de gestation et une haute mortalité dans la descendance, cependant que la *thiourée*, également proposée comme fongicide pour la conservation des agrumes, s'est avérée potentiellement cancérogène, entre autres, au niveau du foie et de la thyroïde.

Parmi les édulcorants, les *éthers éthylique et n. propylique de l' amino 2. nitro 4.phénol (néodouxane et P.A.N.)* se sont avérés toxiques, entre autres, pour le foie, la thyroïde et les globules rouges, cependant que la *dulcine* ou *p.éthoxyphénylurée* a été démontrée potentiellement cancérogène dans l'expérimentation animale.

Parmi les agents d'aromatisation, le *safrol* (allyl 4.méthylène dioxy 1.2.benzène), principe actif de l'essence de saffras, longtemps utilisé dans la fabrication de certaines boissons sans alcool, s'est avéré producteur de lésions et même de proliférations malignes au niveau du foie.

## DANGERS DE L'ERE CHIMIQUE

Parmi les agents de traitement des farines en vue de leur maturation et/ou de leur blanchiment, le *trichlorure d'azote*,  $\text{Cl}_3 \text{N}$ , très largement utilisé pendant une certaine période sous le nom d'agène, transforme la méthionine présente dans les protéines du gluten en *sulfoximine*



responsable de l'apparition de convulsions épileptiformes chez le Chien nourri avec des farines agénisées. Certains prétendaient que l'action de la sulfoximine sur le système nerveux central était limitée à certaines espèces animales et ne s'exerçait pas chez l'homme. Mais, en 1961, un auteur soviétique, Krakoff, utilisant ce composé, per os, comme agent anticancéreux chez l'homme, a constaté la production de phénomènes d'agitation accompagnés d'un état de désorientation et d'hallucinations. Notons que, dans ce cas, ce n'est pas l'additif lui-même qui est toxique, mais le produit auquel il donne naissance par réaction avec un constituant normal, et même essentiel sur le plan nutritionnel, des aliments.

Parmi les colorants enfin, à la suite de la découverte, en 1935, de l'action cancérogène hépatique chez le Rat d'un colorant azoïque, le *p. diméthyl-amino-azobenzène* ou *jaune de beurre*, utilisé alors, dans certains pays, pour la coloration des margarines ou des pâtes alimentaires, de nombreux colorants se rattachant à diverses classes chimiques et dont l'usage alimentaire avait été envisagé, se sont révélés potentiellement cancérogènes dans l'expérimentation animale.

On conçoit que la mise en évidence de ces différentes potentialités toxiques ait conduit à une attitude extrêmement prudente en ce qui concerne l'octroi des autorisations d'emploi des substances susceptibles d'être incorporées aux aliments. Ces autorisations ne peuvent être actuellement accordées que pour des produits ayant fait l'objet d'expérimentations toxicologiques suffisamment rigoureuses pour que puisse être admise leur innocuité pour le consommateur dans les conditions de leurs emplois et qu'ainsi ces produits puissent être placés sur des listes de produits acceptables, dites listes positives. L'interprétation des résultats des expérimentations comporte cependant toujours un jugement de valeur, dans lequel entre en ligne de compte la considération des bénéfices pouvant résulter de l'emploi de la substance considérée.

Nous mentionnerons à cet égard, à titre d'exemple, l'intérêt qui pourrait éventuellement s'attacher à mettre en oeuvre des agents fongicides convenablement choisis pour lutter contre la pullulation, sur certaines denrées, de moisissures élaborant des substances hautement toxiques, "l'*Aspergillus flavus*" par exemple, qui fabrique les *afatoxines*, de très loin les plus actifs de tous les cancérogènes hépatiques que nous connaissons, au moins 1000 fois plus que le p.diméthylaminoazobenzène. Cette remarque nous conduit à souligner, en passant, que certains produits naturels peuvent être considérablement plus toxiques que des produits fabriqués par synthèse chimique.

Nous ne saurions quitter ce domaine de la toxicologie dite alimentaire, sans faire au moins une allusion aux problèmes toxicologiques posés par les pollutions chimiques des eaux de rivières auxquelles il faut, de plus en plus, faire appel, pour couvrir les besoins croissants en eau potable des grandes cités. Sans doute, ces eaux de rivières, le plus souvent polluées par les eaux résiduaires d'usines ou d'installations industrielles, font elles l'objet de traitements mécaniques, chimiques ou biologiques, en vue de l'élimination, non seulement des microorganismes et notamment des bactéries pathogènes, mais encore des impuretés diverses qu'elles renferment en suspension ou en solution. Il n'en demeure pas moins que certains polluants, existant à l'état de traces, peuvent ne pas être complètement éliminés, surtout lorsqu'ils sont associés à des agents surfactifs non biodégradables qui les maintiennent en solution. Si l'on considère que l'eau est consommée sans interruption par l'homme, soit sous forme de boisson, soit sous forme des divers aliments qu'elle sert à préparer, on comprendra que l'ingestion continue de micro-polluants chimiques ne puisse être considérée, sans que la preuve en soit apportée, comme dépourvue de danger pour la santé. C'est là, à notre avis, un problème d'une extrême importance à l'échelle internationale.

#### **4. Expositions de la Population en général pouvant résulter de la Pollution de l'Air**

L'air est l'élément le plus essentiel à la vie de l'homme qui en absorbe, chaque jour, de sa naissance jusqu'à sa mort, environ 12 m<sup>3</sup>, soit un peu plus de 15 kgs. Toute altération de sa pureté est, par suite, d'une importance primordiale, car les agents toxiques qui peuvent s'y trouver incorporés, au moins les gaz et les vapeurs, ainsi que les vésicules et les particules de taille suffisamment fine, pénètrent jusque dans la profondeur des alvéoles pulmonaires. Ils peuvent alors exercer, non seulement des effets nocifs locaux, mais encore, très souvent, passer dans la circulation générale, en raison de la haute capacité d'absorption de l'épithélium pulmonaire, très mince, de très grande surface et recouvrant un très riche réseau de capillaires. Comme la respiration est la caractéristique la plus fondamentale de la vie, la pollution de l'air réalise ainsi les conditions optimales à la manifestation d'effets de toxicité, tout spécialement d'effets de toxicité à long terme.

La prise de conscience de l'importance de problème remonte à une époque très ancienne. Mais il s'est posé, depuis une cinquantaine d'années, sous une forme de plus en plus impérative, car la pollution chimique de l'atmosphère est allée sans cesse croissante dans les grandes agglomérations urbaines, en raison de la multiplication des foyers domestiques, des usines et des véhicules automobiles qui en constituent les principales sources. Ceci est d'autant plus préoccupant sur le plan toxicologique, que parallèlement, le nombre de sujets exposés ne cesse d'augmenter, par suite de la concentration de la population dans les villes.

Comme principaux agents chimiques de pollution, il convient de mentionner: (1) l'*oxyde de carbone*, émis surtout par les foyers domestiques et par les moteurs automobiles, dans les gaz d'échappement desquels il est toujours présent à des taux allant de 2,5 à 7% en volume; (2) l'*anhydride sulfureux*, rejeté en permanence dans l'atmosphère des villes (180,000 tonnes à Paris

pour l'année 1958) par les foyers utilisant de combustibles contenant toujours une certaine proportion de soufre donnant naissance, par oxydation sous influence de l'air humide, que peuvent favoriser certains éléments métalliques. à des microbrouillards d'acide sulfurique, qui constituent le fameux "*smog acide*" de villes comme Londres au Royaume Uni ou Pittsburgh aux Etats Unis; (3) les *oxydes de l'azote*, présents dans les gaz d'échappement des véhicules automobiles; ces composés, notamment le peroxyde,  $\text{NO}_2$ , jouent un rôle très important dans la production du "*smog oxydant*", chargé en ozone et en peroxydes organiques, qui constitue le type de pollution de régions très ensouillées comme celle de Los Angeles aux Etats Unis et dans la genèse duquel interviennent des réactions photochimiques; (4) les *hydrocarbures imbrûlés*, rejetés dans les gaz d'échappement des véhicules automobiles; (5) les *suies*, renfermant des *hydrocarbures polycycliques*, dont le représentant le plus connu est le *benzo (a) pyrene*.

Il faut y ajouter les produits contenus dans les déchets industriels rejetés spécifiquement par certaines usines, parmi lesquels nous citerons, à titre d'exemples, les *dérivés fluorés*, les *poussières minérales* de compositions très diverses (dérivés de l'arsenic, du sélénium, du silicium, du plomb, du fer, du chrome, du manganèse, du nickel, du vanadium, du béryllium . . .) et des dérivés malodorants (*mercaptans, composés aminés divers* . . .)

Ces divers produits peuvent exercer des effets toxiques, à partir d'une certaine concentration dans l'air. Par ailleurs, l'éventualité de phénomènes de synergie toxique ne peut être exclue, car c'est finalement à une véritable "soupe de polluants" que les citoyens sont exposés. Enfin, certaines conditions météorologiques, tels que la formation de brouillard ou le phénomène connu sous le nom d'inversion de température, peuvent empêcher la diffusion des polluants et les emprisonner en quelque sorte près du sol, à des concentrations relativement élevées. On s'explique ainsi les épisodes d'intoxications collectives aiguës observés, par exemple, dans la vallée industrielle de la Meuse en 1930 (environ 1000 intoxiqués, plus de 60 morts), à Donora en Pennsylvanie en Octobre 1958 (6000 intoxiqués, 20 morts) et à Londres en Décembre 1952 et en Décembre 1962 (plusieurs milliers de morts chez des gens âgés).

Mais les risques les plus insidieux sont, là encore, ceux de toxicité à long terme. Nous nous bornerons à rappeler, à titre d'exemples: (1) le rôle de l'*anhydride sulfureux* dans la production de bronchites chroniques; (2) le rôle des *fumées fluorées* dans l'étiologie des fluoroses du bétail au voisinage de certaines usines, notamment celles produisant l'aluminium par électrolyse de la bauxite en présence de fluorures comme fondants,

et, surtout, le rôle hautement probable des *suies, vectrices d'hydrocarbures polycycliques cancérigènes*, le plus souvent associées à des hydrocarbures légers qui jouent alors le rôle d'éluants, dans l'étiologie et la pathogénie du cancer bronchique, dont les statistiques ont révélé une nette augmentation de fréquence au cours des dernières décennies, augmentation particulièrement marquée dans les zones urbaines. Sans oublier le rôle reconnu, à cet égard, de la consommation du tabac, particulièrement sous forme de cigarettes, on estime généralement que la pollution de l'air est un facteur important à prendre en considération.

### 5. Emplois des Produits Chimiques à l'Echelle Ménagère

Une conférence plénière devant être donnée sur ce thème par notre collègue Etienne FOURNIER, nous ne nous étendrons pas sur les produits spécifiquement ménagers. Nous dirons, en revanche, quelques mots sur les cosmétiques et produits de toilette.

Si l'usage de telles préparations, en concourant au maintien de conditions d'hygiène convenables, constitue un facteur important pour le bien être et le bon état sanitaire des populations, l'emploi inconsidéré de certains produits dans leur fabrication peut cependant comporter des dangers pour la santé publique. Ceci explique qu'une organisation internationale comme "EUROTOX" ait consacré une de ses réunions (Londres—1962) à l'étude de ces dangers et tout spécialement de ceux à long terme dont la manifestation est à redouter, du fait de l'utilisation, le plus souvent très prolongée, de ces préparations. Particulièrement importants à considérer à cet égard sont les composés présents dans ces préparations qui, étant données les conditions d'emploi, pourraient être partiellement ingérées. Il en est ainsi, par exemple, de certains colorants pour rouges à lèvres, tels que la *rhodamine B*, considérés comme potentiellement cancérogènes. D'autres substances peuvent pénétrer par la peau, surtout en présence des *agents surfactifs* auxquelles elles sont le plus souvent associées. Il en est ainsi du *phosphate de tri o. crésyle*, parfois utilisé dans la fabrication de vernis à ongles, de certains *organo-mercuriels*, préconisés comme agents de conservation de shampoings ou de crèmes et des *hormones féminisantes* si souvent introduites dans ces dernières.

Ces quelques remarques permettent de comprendre, sans qu'il soit besoin de s'étendre sur les accidents, parfois graves, observés dans le passé avec des produits tels que la *p. phénylènediamine* comme constituant de teintures capillaires, le *tétrachlorure de carbone* comme agent de dégraissage des cheveux, les *sels de thallium* comme constituants d'onguents épilatoires ou le *nitrobenzène* comme parfum de savons ou de lotions de toilette à bon marché, pourquoi les grandes firmes productrices de produits cosmétiques ont développé d'importants départements de recherches toxicologiques.

### III. QUELQUES PRINCIPES GENERAUX DE PREVENTION

On ne saurait vraiment prévenir que les dangers que l'on connaît. C'est pourquoi le principe majeur de prévention contre les dangers de l'ère chimique est la révélation des risques de toxicité. Il est nécessaire de mettre en oeuvre, dans ce but, une méthodologie adéquate d'évaluation toxicologique, comportant des expérimentations suffisamment approfondies et prolongées sur des espèces animales convenablement choisies, sans oublier ce que peuvent apporter, à cet égard, des études biochimiques, notamment celles sur la destinée métabolique des substances sous épreuve et sur leurs effets sur les systèmes enzymatiques fondamentaux. Nous ne pouvons nous étendre sur ce point, faute de temps, mais nous tenons à souligner qu'une grande attention doit être accordée, à notre avis, à l'étude des risques éventuels à long terme, puisque, ainsi que nous l'avons mentionné à plusieurs reprises, c'est le plus souvent pratiquement pendant toute sa vie que l'homme est

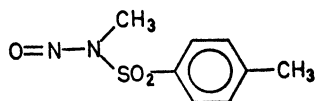
exposé aux agents chimiques présents dans l'ambiance où il vit ou dans ses aliments.

Nous voudrions souligner également que, en raison de l'incertitude que comporte toujours l'extrapolation des résultats obtenus dans l'expérimentation animale à l'homme, un grand intérêt s'attache aux observations sur ce dernier. La méthode idéale serait d'expérimenter sur l'homme lui-même, mais, pour des raisons à la fois d'ordre pratique et d'ordre moral, elle ne peut être appliquée que dans des cas très particuliers où il est possible de prendre toutes les mesures de sécurité et d'exclure ainsi tout risque majeur. Aussi, le plus souvent, a-t-on recours à des enquêtes sur des groupes humains exposés. Elles ont une grande valeur dans les domaines professionnel ou thérapeutique. Leur valeur est en général plus limitée dans le cas, par exemple, des agents chimiques incorporés à l'alimentation. Il est ainsi très peu probable que les effets cancérogènes d'un additif aux aliments puissent être décelés par de telles enquêtes en temps utile, car, même s'il s'agissait d'un cancérogène puissant, ses effets ne deviendraient apparents qu'après un délai d'une vingtaine d'années et, étant donnée la multitude de facteurs à prendre en considération, l'établissement d'une relation de cause à effet resterait très difficile.

Sans nous étendre davantage, nous voudrions maintenant énoncer un certain nombre de principes très généraux, susceptibles de concourir à la prévention des risques ainsi révélés. Leur application ne saurait, bien sûr, dispenser de la mise en oeuvre des mesures de prévention proprement techniques, telles que, par exemple, la marche en vase clos de certains appareillages, l'aspiration des vapeurs et poussières toxiques, la réalisation de systèmes de ventilation, etc., etc. . . . , non plus que de la mise en oeuvre des mesures d'hygiène individuelle ou collective. Bien au contraire, ces principes généraux sont de nature à servir de bases à de telles mesures.

(1). Le principe idéal de prévention consiste évidemment à exclure des produits trop dangereux. Un tel principe est aisément applicable dans le cas de drogues comme le talidomide, d'additifs comme les bromacétates ou le jaune de beurre, de pesticides comme les dérivés fluorés de certains organo-phosphorés ou de produits industriels à haute activité cancérogène comme la  $\beta$  *propiolactone* ou les *nitrosamines*. Il ne peut être appliqué de façon aussi absolue aux polluants de l'air des villes. On voit mal, par exemple, comment supprimer totalement le benzo (a) pyrène dans l'atmosphère des cités ou même simplement des zones à grande circulation. Il convient alors de réduire, autant que faire se peut, les quantités de polluants émis par la mise en oeuvre progressive de moyens techniques adéquats. Dans le cas des produits industriels très toxiques auxquels des ouvriers peuvent être exposés, les efforts doivent tendre, par une coopération bien comprise entre les chimistes et les toxicologues, à les remplacer par des produits fonctionnellement équivalents, qui soient, sinon dépourvus totalement de nocivité, du moins d'une toxicité très atténuée. Un exemple spectaculaire dans cette direction est celui du remplacement progressif du *benzène* comme solvant industriel par des produits comme le toluène, le cyclohexane, les essences de pétrole et les dérivés chlorés de l'éthylène, dépourvus de la redoutable agressivité que manifeste, vis-à-vis de la moelle osseuse, le premier terme de la série des hydrocarbures aromatiques. Un autre exemple est celui du

remplacement, pour diverses applications, du *para diméthylaminoazobenzène* par le *para-diéthylaminobenzène* qui ne possède plus de potentialité cancérigène vis-à-vis du foie. Plus récemment, la découverte des hautes potentialités cancérigènes de composés couramment utilisés jusqu'alors comme agents d'alcoylation en synthèse organique, tels que le *nitroso-méthyluréthane*, la *nitroso-méthylurée* et le *diazomethane*, dont ces deux composés sont générateurs, a conduit à chercher des succédanés. Le composé qui a été proposé est le



*N.nitroso.N.méthylparatoluènesulfonamide*

qui s'est avéré, dans l'expérimentation animale, dépourvu d'activité cancérigène.

De même, en se basant sur le fait bien établi que les amines aromatiques, responsables de la production chez l'homme de cancers de la vessie, perdent leur potentialité cancérigène par sulfonation, on peut avantageusement, au lieu d'employer la  $\beta$  naphthylamine comme matière première pour la fabrication de certains colorants, partir du  $\beta$  naphthol que l'on sulfone, pour préparer ensuite, par action de l'ammoniac, l'acide de Tobias, dérivé sulfoné de la  $\beta$  naphthylamine qui peut remplacer cette dernière dans la plupart de ses applications industrielles.

Le problème du remplacement de produits hautement toxiques par des produits pratiquement non toxiques ou de toxicité très atténuée se pose également à l'échelle des laboratoires de recherche, car beaucoup de produits utilisés comme réactifs en analyse, la benzidine par exemple, ou comme agents de synthèse organique, comme le diazométhane par exemple, présentent de grands dangers pour la santé de leur manipulateurs, d'autant que, très souvent, ces derniers ne connaissent pas ces dangers.

(2). Il importe de se souvenir que, très souvent, la toxicité d'une substance peut être due aux impuretés qu'elle renferme. Il est bien connu, par exemple, qu'au début de son introduction comme solvant industriel, le trichloréthylène était beaucoup plus toxique que le trichloréthylène purifié et stabilisé actuellement en usage. Dans le groupe des insecticides, le *chlordane* renfermait au début de sa commercialisation, des impuretés beaucoup plus toxiques que le principe actif. Dans le groupe des additifs, pour citer un dernier exemple, la *quercétine*, colorant d'origine végétale, a pu provoquer, chez les rats soumis à son administration répétée, des cataractes, alors qu'après purification chromatographique rigoureuse, elle s'est révélée dépourvue de cette action.

Le corollaire de ces remarques est évidemment la nécessité d'établir des normes de pureté. Une telle mesure est en particulier appliquée de façon rigoureuse aux divers groupes d'additifs aux aliments.

(3). Les risques de toxicité d'un agent chimique ayant été mis en évidence, il importe de les faire connaître aux sujets susceptibles d'y être exposés. C'est tout le problème de l'étiquetage des produits chimiques, qui préoccupe, à juste titre, à côté des différentes autorités nationales, des organisations internationales comme l'Organisation Internationale du Travail et le Conseil

de l'Europe. Pour être efficace, cet étiquetage doit attirer l'attention, d'une manière nette et clairement compréhensible, sur les dangers de la substance. C'est dire que, à notre avis, il ne doit pas être surchargé. Des symboles de danger comme la tête de mort avec tibias croisés présentent un grand intérêt dans le cas de produits hautement toxiques, non seulement à court terme, mais encore à long terme comme c'est le cas pour le benzène, par exemple. Ces remarques relatives à l'étiquetage sont également valables en ce qui concerne le transport et le stockage des produits chimiques dangereux. Dans certains cas, par exemple dans celui des graines ou tubercules pour semences, additionnés de fongicides pour assurer leur conservation, il est recommandé d'ajouter des colorants et des substances malodorantes, de manière à éviter leur consommation par méprise. L'inobservation de ces mesures de prudence a été souvent à l'origine d'intoxications, comme, par exemple, les porphyries graves avec photosensibilisation observées en Anatolie, il y a quelques années, à la suite de la consommation de blé pour semences additionné d'*hexachlorobenzène*.

(4). En face du nombre croissant d'intoxications accidentelles, particulièrement chez les enfants, résultant de la diffusion des produits chimiques dans l'environnement de l'homme, il est nécessaire de rassembler les informations sur les mesures thérapeutiques d'urgence, notamment sur les antidotes à mettre en oeuvre. La prise de conscience des dangers a conduit au développement, dans de nombreux pays, de centres anti-poisons ou de pathologie toxique, qui, en dehors de leur rôle dans le diagnostic et le traitement d'urgence des intoxications, ont pour tâche de collecter et de diffuser les informations sur les agents chimiques doués de potentialités toxiques.

(5). En ce qui concerne les produits toxiques pouvant se rencontrer dans l'atmosphère des locaux de travail, un des grands moyens de prévention contre leurs dangers est, après avoir fixé leurs seuils de toxicité, d'établir des *limites de concentrations tolérables*, pour lesquelles et en deçà desquelles il n'y a pratiquement pas de dangers, soit pour des expositions de courte durée (*valeurs plafonds* ou "*ceiling values*" des anglo-saxons) soit, lorsqu'il s'agit de poisons cumulatifs, pour des expositions répétées jour après jour, dans les conditions mêmes du travail industriel ou agricole (*valeurs moyennes intégrées par rapport au temps* ou "*time weighted averages*" des anglo-saxons). Ce problème des limites tolérables, comprenant celui, complémentaire, des limites tolérables pour les toxiques ou leurs métabolites dans les matières biologiques (sang, urine, air expiré etc.) prélevées chez les sujets exposés qui constituent des véritables collecteurs de toxiques, a une extrême importance en hygiène industrielle. Il fait actuellement l'objet d'études actives, non seulement aux échelles nationales, mais à l'échelle internationale. Deux Symposiums, tenus sous le patronage conjoint de plusieurs organisations internationales, dont l'un à Prague en 1959, l'autre à Paris en 1963, lui ont déjà été consacrés, ainsi que toute une série de colloques qui ont abouti à des résolutions pratiques et, surtout, ont stimulé les recherches, de manière à pouvoir fournir aux Ingénieurs de sécurité, chargés de la réalisation des mesures techniques de prévention dans l'industrie, des guides basés sur des données scientifiques adéquates.

Le problème de la fixation des seuils de toxicité et des limites tolérables se pose également dans le cas des agents chimiques de pollution de l'air des

cités et des environnements industriels. Il est encore beaucoup plus délicat, dans l'état actuel de nos connaissances, et fait également l'objet de recherches activement poursuivies. Nous nous bornerons à souligner que, dans ce cas, les valeurs à adopter sont considérablement inférieures à celles qui peuvent s'appliquer aux ambiances professionnelles. En effet, alors que les ouvriers sont exposés de façon discontinue (6 heures à 8 heures par jour, 5 jours ou six jours par semaine), ce qui offre des possibilités de récupération, la population générale est exposé de façon continue à l'air qu'elle respire et qu'elle ne peut choisir. En outre, alors que les ouvriers sont presque toujours des adultes soumis à des visites d'embauche et à un contrôle médical périodique permettant d'exclure des sujets en mauvaise condition physique, la population générale comporte non seulement des adultes bien portants, mais encore des enfants, des vieillards, des malades et des sujets porteurs d'affections non apparentes, telles que déficiences rénales ou insuffisances hépatiques, pulmonaires ou cardio-vasculaires, qui peuvent être beaucoup plus sensibles. Pour fixer les idées, nous citerons l'exemple du béryllium. Alors que la limite tolérable généralement admise pour l'air des locaux de travail est de  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , celle pour l'air des environnements industriels susceptibles de renfermer cet élément très dangereux par ses potentialités toxiques et même cancérogènes vis-à-vis du tissu pulmonaire, est seulement de  $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , soit 200 fois plus faible.

(6). En ce qui concerne les agents chimiques pouvant être incorporés, intentionnellement ou non, à notre alimentation, c'est encore le principe de limitation des concentrations, dans le cas des produits considérés comme acceptables, qui constitue la règle d'or. La donnée toxicologique de base est, pour chaque produit, la dose journalière acceptable pour une absorption prolongée. Elle est établie sur la base d'informations toxicologiques adéquates obtenues par l'expérimentation sur des animaux de laboratoire, éventuellement complétées, chaque fois que cela est possible, par des observations sur l'homme, en appliquant toujours un coefficient de sécurité pour tenir compte des variations de sensibilité en fonction de divers facteurs.

A partir de cette donnée, on peut, en tenant compte du taux de consommation de l'aliment considéré, calculer la concentration maximale permise et fixer en conséquence des tolérances qui, lorsque, cela est possible, dans les conditions d'une bonne technologie alimentaire ou d'une bonne pratique agricole dans le cas des pesticides, peuvent être nettement inférieures.

En fait, dans l'état actuel de nos connaissances, beaucoup de problèmes restent à résoudre à cet égard.

(7). Qu'il s'agisse des limites tolérables pour les polluants dans l'air des locaux de travail et dans l'air des cités et des environnements industriels ou des tolérances pour les agents chimiques dans les denrées alimentaires, il ne servirait à rien pratiquement de les recommander, si des méthodes adéquates de contrôle analytique n'étaient pas disponibles. Il est de même en ce qui concerne la fixation de normes de pureté pour différents produits chimiques, notamment pour les additifs aux aliments.

Il y a là un immense domaine d'activité, où l'I.U.P.A.C. a un rôle considérable à jouer, en liaison avec d'autres organisations internationales, telles que l'Organisation Internationale du Travail, la Commission Inter-

nationale Permanente des Maladies Professionnelles, l'Organisation Mondiale de la Santé, la F.A.O., l'Union Internationale contre le Cancer et la Communauté Economique Européenne. Des programmes de coopération ont été établis avec certaines de ces organisations et leur mise à exécution a déjà fourni des résultats d'un grand intérêt pratique. Il convient de souligner qu'un facteur primordial de fécondité dans la réalisation de ces programmes est la liaison avec l'industrie chimique, dont les experts sont susceptibles d'apporter à l'étude des problèmes de contrôle analytique une aide particulièrement précieuse.

(8). Un principe, à notre avis, très important pour la prévention des risques de toxicité consiste à promouvoir une éducation sanitaire adéquate. non seulement des sujets exposés, mais encore, et peut-être surtout, des cadres de l'industrie chimique, qui, très souvent, il faut bien le dire, ignorent les dangers, plus particulièrement les dangers à long terme, qui peuvent résulter de l'exposition à certains produits chimiques. Il nous paraît, pour cette raison, hautement désirable d'inclure, dans les programmes d'enseignement de la Chimie, une part, même brève, consacrée à l'exposé de notions toxicologiques de base, eu attirant l'attention sur les dangers des produits les plus hautement toxiques, doit à court terme, doit à long terme.

Dans le temps limité qui nous a été accordé, nous n'avons pu que donner des aperçus très généraux et, par suite, très incomplets sur un sujet terriblement vaste. Nous espérons, néanmoins, avoir montré les réels dangers pour la santé que peut comporter le développement de l'ère chimique, si une grande attention n'est pas accordée à leur évaluation par des études toxicologiques adéquates, permettant de révéler les risques et de fournir les bases, biologiques et analytiques, à l'établissement de mesures de prévention. C'est la raison pour laquelle il est hautement désirable de développer, à l'échelle mondiale, des centres de recherches toxicologiques convenablement équipés en matériel et en personnel qualifié pour appliquer les méthodes multi-disciplinaires qu'il est nécessaire de mettre en oeuvre dans l'étude des multiples problèmes actuels de la toxicologie. Nous ne saurons trop souligner à cet égard que, même dans les pays les plus à l'avant-garde, comme les Etats-Unis par exemple, la toxicologie, science des poisons, reste encore un secteur sous-développé.

Nous espérons avoir montré, en outre, que le temps n'est plus où cette discipline avait seulement pour objet l'étude des substances toxiques dans les domaines médico-légal ou thérapeutique. Son champ d'études s'est, en effet, considérablement élargi avec le développement de l'ère chimique et elle est devenue, de ce fait, une *science véritablement sociale*, dont l'objectif fondamental est de protéger la santé des populations et de leur permettre de bénéficier, en toute sécurité, des progrès de la Chimie moderne.

C'est là un objectif particulièrement exaltant pour tous ceux qui sont engagés dans ce domaine de recherches.

**Bibliographie**

Il était manifestement impossible, dans une revue très générale comme celle-ci, d'inclure aussi bien les formules chimiques des composés mentionnés que les références de très nombreux travaux auxquels a donné lieu l'étude de leur toxicité.

Désireux de permettre aux lecteurs de trouver toutes les informations à cet égard, nous avons jugé utile d'indiquer les références d'un certain nombre de mises au point que nous avons antérieurement publiées sur les problèmes évoqués sommairement dans le présent article.

- <sup>1</sup> Les substances cancérigènes et leurs dangers dans la vie moderne: *Journal de Pharmacie de Belgique*, p. 167-200 (1958).
- <sup>2</sup> Sur les risques pouvant résulter de la pollution de l'air des villes et sur les moyens de lutte à mettre en oeuvre: *Revue de l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique*, **4**, p. 3-19 et 148-186 (1962).
- <sup>3</sup> Toxicité à long terme et pouvoir cancérigène: *Actualités pharmacologiques*, 1963, 15<sup>e</sup> série, p. 257-306, Ed. Masson, Paris.
- <sup>4</sup> Sur la prévention des risques de toxicité chronique pouvant résulter de l'emploi des cosmétiques et des produits de toilette: *Presse médicale*, **70**, p. 1946-1948 (1962).
- <sup>5</sup> Additifs aux aliments. Les risques de nocivité pouvant résulter de leur emploi inconsidéré. Les méthodes de prévention: *Bulletin de la Société scientifique d'hygiène alimentaire*, **50**, p. 76-186 (1962).
- <sup>6</sup> Le problème des limites tolérables pour les substances toxiques dans les ambiances professionnelles: *Archives des maladies professionnelles*, **26**, p. 41-56 (1963).
- <sup>7</sup> Considérations générales sur les risques de cancérisation pouvant résulter de l'emploi de certains agents chimiques en thérapeutique: in "*Potential carcinogenic hazards from drugs*", p. 7-20, Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, (1967).
- <sup>8</sup> Aperçus sur les risques de nocivité pouvant résulter de la présence de résidus de pesticides dans les aliments. Méthodes de prévention: *Annales d'Hygiène de langue française*, No. 5, p. 15-75 (1966).
- <sup>9</sup> Rôle de certains toxiques dans la pathologie du bassin méditerranéen: *Revue de Pathologie comparée*, **4**, No. 10-793, p. 437-465 (1967).
- <sup>10</sup> Pollution de l'Air et Santé Publique: *Triangle*, 1967, 3, p. 109-116 (1967).